ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ÉTUDE DES
ALCALIS DE L'OPIUM
LEUR RECHERCHE DANS LE CADAVRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

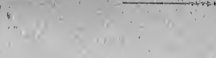
AU CONCOURS D'AGRÉGATION

(SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES)

PAR

L. PRUNIER

Pharmacien des Hôpitaux, Docteur en médecine,
Docteur ès sciences physiques,
Maître de conférences à l'École supérieure de Pharmacie.



PARIS

F. PICHON, IMPRIMEUR-LIBRAIRE,

14, RUE CUJAS, ET 7, RUE VICTOR-COUSIN.

1879

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

ÉTUDE DES
ALCALIS DE L'OPIUM
LEUR RECHERCHE DANS LE CADAVRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

AU CONCOURS D'AGRÉGATION

(SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES)

PAR

L. PRUNIER
Pharmacien des Hôpitaux, Docteur en médecine,
Docteur ès sciences physiques,
Maître de conférences à l'École supérieure de Pharmacie.



PARIS
F. PICHON, IMPRIMEUR-LIBRAIRE,
14, RUE CUJAS, ET 7, RUE VICTOR-COUSIN.
1879

INTRODUCTION.



La valeur thérapeutique de l'opium est universellement reconnue, et c'est même une chose depuis longtemps incontestée, que le médecin n'a pas d'auxiliaire plus précieux pour combattre la douleur, quels qu'en soient le siège et la nature.

Mais les propriétés de l'opium ne sont, en définitive, que la résultante de celles des alcalis contenus dans ce précieux suc végétal, ainsi que cela a été établi, au commencement du siècle, par une suite de travaux des plus remarquables qui ont opéré une véritable révolution dans le domaine pharmaceutique et médical.

Et ces découvertes capitales, on les doit à une pléiade de savants qui tous, à des degrés divers, ont appartenu à la Pharmacie, et que, pour la plupart, l'École de Paris peut à bon droit s'enorgueillir d'avoir compté parmi ses membres les plus justement célèbres.

Sans sortir des limites de notre sujet, il suffira de citer : Vauquelin, Seguin, dont les recherches ont servi de point départ aux travaux de Sertuerner, Robiquet, Pelletier, parmi ceux qui ne sont plus ; puis ceux qui sont encore nos maîtres : MM. Bussy et Dumas.

Les autres observateurs appartiennent à la gé-

nération contemporaine. Leurs nombreux travaux ont complété, développé ceux de leurs devanciers, mais on peut dire toutefois qu'ils sont restés dans la même direction. Inspirés par le même esprit d'investigation, ils ont continué l'œuvre commencée, sans s'écarter, en quelque sorte, de la tradition première.

Et le champ était fertile, la voie féconde, ainsi que les résultats l'ont prouvé, et aussi le nombre réellement prodigieux de recherches enregistrées par la science sur ce sujet important à tous égards.

Nous sommes donc en présence d'une ample moisson de faits.

Voyons l'usage qu'on en peut faire.

L'énoncé de la question ne permet pas l'hésitation quand à la division générale du sujet : elle s'impose d'elle-même. La Première Partie sera consacrée à l'étude chimique. La Seconde Partie à la recherche toxicologique.

L'embarras commence dès qu'il s'agit de l'ordre à adopter pour la partie chimique.

Le nombre des alcaloïdes extraits de l'opium, ou dérivés de ceux déjà connus, est très-considérable et chaque jour encore on en découvre de nouveaux. Un premier coup d'œil nous montre donc à cet égard une véritable profusion, mais la coordination de tous ces matériaux ne se laisse pas facilement saisir.

On voit bien « l'édifice abattu par les forces chimiques » ainsi que le disait Gerhardt, mais

quel peut bien être cet édifice? — De son plan général, du lien de synthèse qui doit présider à la reconstruction, c'est à peine si l'on entrevoit quelques vagues linéaments : il semble que ce soit chose réservée seulement à nos successeurs.

Aussi pour procéder méthodiquement en cette matière délicate, on ne sait trop sur quoi s'appuyer: les difficultés surgissent à chaque pas, et font d'autant mieux saisir l'utilité, pour ne pas dire l'urgence, d'un travail d'ensemble sur le sujet.

C'est ce que nous devons maintenant essayer de réaliser. Mais comment la question doit-elle être comprise? Le but à atteindre nous dira la voie dans laquelle il convient de s'engager.

Pour arriver à relier, tôt ou tard, en un solide faisceau ces fragments éparpillés à l'heure présente, et parvenir à en faire un tout coordonné dans ses diverses parties, il faut d'abord que la question d'ensemble soit posée sur un terrain solide, et prenne corps au moyen de vues générales, déduites bien entendu de l'observation elle-même. Puis, graduellement, cette donnée première recevant les développements que lui fournira l'étude de plus en plus approfondie des dédoublements, le terrain se trouvera préparé pour la synthèse, à qui appartient le dernier mot.

Tel est, en somme, le processus général dans les sciences expérimentales ; c'est ainsi que la plupart des grandes questions, ramenées aujourd'hui à une si admirable simplicité, sont successivement sorties du chaos.

Pour en revenir desuite à notre sujet, il ne semble pas qu'une telle manière de l'envisager soit totalement irréalisable, ni même, à l'heure actuelle, prématurée. La question, en effet, est parvenue à un degré de morcellement qui paraît indiquer qu'elle est mûre pour des généralisations plus compréhensives et plus larges.

Notre tâche, pour le moment, est donc de nous efforcer, conformément aux considérations qui précèdent, de constituer à notre travail un cadre qui soit admissible, c'est-à-dire tiré de l'expérimentation.

Nous avons vu que tout ce qui est d'ordre synthétique nous fait défaut. Car ce qu'on rencontre à cet égard se réduit à l'hydrogénation de la *cotarnine* donnant naissance à l'*hydrocotarnine ;* et d'autre part, à l'identité (encore à confirmer définitivement) de la *pseudomorphine* avec l'*oxymorphine*, obtenue à partir de la morphine elle-même.

Cela ne suffit pas, à coup sûr, pour faire un ensemble synthétique, et il n'y en a pas pour l'excellente raison qu'il ne peut pas y en avoir.

On sait, en effet, l'espèce d'axiome qui régit la matière, et que nous avons recueilli, il y a longtemps déjà, de la bouche du maître incontesté de la Synthèse organique : *avant de tenter une synthèse quelconque, il faut, au préalable, tirer à clair la question des dédoublements.* On voit dès lors tout ce qui reste à faire. En dehors de la narcotine, en effet, nous ignorons le mode de dédoublement de tous les alcaloïdes de l'opium.

Les données purement chimiques, et d'ordre général, se restreignent donc de plus en plus.

D'autre part, il est impossible de se contenter, comme base de classification, des propriétés physiologiques, bien qu'elles présentent au premier abord un ensemble assez séduisant. Mais dès qu'on a vu les différences, capitales à cet égard, qui séparent la morphine de l'apomorphine, la cotarnine de l'hydrocotarnine, si étroitement unies d'ailleurs, il devient impossible de s'y arrêter.

Autant vaudrait presque une classification absolument arbitraire, et tirée, par exemple, de l'ordre alphabétique, si commode en soi, et inattaquable ; ou encore des proportions relatives dans l'opium, de chacun des alcaloïdes en question.

Les inconvénients d'une pareille manière d'agir n'ont pas besoin d'être soulignés. Bornons-nous à dire qu'elle est inconciliable avec les idées générales énoncées plus haut.

Nous nous sommes alors tourné vers les indications plus modestes, plus pratiques, empruntées à l'étude de la préparation elle-même.

Ici nous trouvons un point d'appui d'un genre un peu différent, mais d'ue solidité très-grande.

Entrons dans quelques détails. L'extraction des alcaloïdes de l'opium, après quelques hésitations au début, s'est en quelque sorte unifiée, et réduite à l'emploi d'une seule méthode qui a pour point

de départ le procédé connu d'ancienne date sous le nom de Grégory et Robertson.

Développé successivement par l'étude des résidus, il a fourni la série actuellement connue des alcaloïdes de l'opium.

C'est ainsi que Robiquet a découvert la Codéine; Pelletier, la Papavérine; Thiboumery, la Thébaïne; et c'est toujours dans les eaux-mères, comme dans une source inépuisable, qu'ont été rencontrés les nombreux alcaloïdes nouveaux, dits aussi *Alcaloïdes de Hesse*, du nom de leur inventeur, comme aussi la *Cryptopine*, et tout récemment la *Gnoscopine* de T. et H. Smith, l'*Oxynarcotine* de Wright, etc.

Et cette vue générale n'est nullement opposée aux données théoriques de notre point de départ. Si ce n'est pas, à vrai dire, le lien de constitution dans dans toute sa netteté et sa rigueur scientifique, c'est du moins l'étude des produits d'hydratation et d'oxydation, car tel est, en définitive, le caractère de la méthode.

Faute de mieux c'est à cela que nous nous sommes arrêté.

Des quatre principaux alcaloïdes, la morphine se place donc au premier rang, puis la codéine, ce qui s'accorde avec ce qu'on sait de leur action thérapeutique. La narcotine vient après, et, non loin, la narcéine.

Puis la thébaïne et la papavérine, formant transition pour arriver au groupe des nouveaux alcaloïdes.

La narcotine, il est vrai, pourrait être mise en avant, puisque l'on sait qu'un simple traitement éthéré la fournit du premier coup. Mais qui peut dire, à l'heure actuelle, si la narcotine existe à l'état libre dans le latex de la plante et dans l'opium lui-même, ou si elle n'est pas le résultat d'un premier dédoublement ?

Restons-en donc aux indications que fournit le procédé Grégory et Robertson. Elles sont quelque peu empiriques, si l'on veut, mais, ainsi qu'on l'a vu c'est un mal nécessaire. Avant de prendre la question de plus haut, il est indispensable d'apporter des expériences nouvelles.

Nous aimons à nous persuader qu'on trouvera là un point de départ pour conduire à une simplification tout au moins souhaitable, ou ce qui est la même chose, à une généralisation d'un ordre supérieur.

Telle est la donnée expérimentale qui nous conduira dans l'exposé que nous allons entreprendre, et nous espérons que, de la sorte, il sera possible de mener à bout notre tâche, sans invraisemblance trop choquante. Dès lors, la distribution de la première partie s'ensuit naturellement.

Le Chap. I est consacré à la *Morphine*
— II — *Codéine*
— III — *Narcotine*
— IV — *Narcéine*
— V — *Thébaïne et Papavérine*
— VI — *Alcaloïdes nouveaux*

Dans chacun, on trouvera l'histoire chimique du corps en question, ses réactions caractéristiques et ses principaux dérivés.

En outre le principe qui nous sert de guide nous amène à grouper autour des principaux alcaloïdes, non-seulement les dérivés par réaction régulière, mais aussi ceux dont la découverte plus récente a été faite dans les eaux mères de l'alcaloïde principal. Et, pour le dire au passant, c'est ici qu'il est facile de se rendre compte des difficultés qu'eussent rencontré les autres modes de classification.

A la suite de la narcotine nous plaçons donc l'*hydrocotarnine*, inséparable de la *cotarnine*.

L'étude de la narcéine s'accompagne naturellement de celle de l'*Oxynarcotine* qui conduit à la narcotine, et de la *Gnoscopine* qui semble former transition avec le groupe de la morphine. Et ainsi de suite.

Le Chapitre VII, intitulé *Généralités et Rapprochements* occupe une place à part. Consacré, comme son nom l'indique, aux considérations générales, il sert en quelque sorte de conclusion, et se relie à ce que nous avons dit en commençant cette Introduction. Il comprend enfin une récapitulation succincte des propriétés physiologiques les mieux établies, et forme ainsi le passage à la Seconde Partie.

Ayant donné, à propos de chacun des alcaloï-

des leurs propriétés, leurs solubilités et leurs réactions spécifiques, le bilan de la partie toxicologique se trouve allégé sensiblement.

Sa grande homogénéité rend en outre surperflu d'y établir la subdivision par chapitres.

On y rencontrera donc, après un court préambule consacré à l'origine, à la fréquence et aux principaux symptômes de cet empoisonnement particulier, la description résumée des principales méthodes générales, et de celles, plus spécialement appropriées à la recherche des alcaloïdes de l'opium.

Et nous terminons par les procédés usités pour la séparation des mélanges d'alcaloïdes, en insistant sur les réactions particulièrement indiquées par leurs auteurs comme d'un usage avantageux pour la recherche dans le cadavre.

Est-il besoin maintenant, en finissant cet avant-propos, de faire remarquer que la manière dont nous avons compris notre tâche nous a conduit à l'aborder par ses côtés généraux et non par le menu. Le détail, à notre avis, est le lot d'une Encyclopédie ou d'un Dictionnaire.

Outre que la matière n'est pas de celles qu'on épuise sans excéder les proportions d'un Mémoire comme celui-ci, nous aurions craint, en procédant de la sorte, d'être trop évidemment dominé par notre sujet.

Nous n'avons donc, en aucune façon, la prétention d'avoir mis en œuvre tous les documents

qui se trouvaient à notre disposition. Nous nous sommes proposé de donner seulement les traits saillants, les caractères distinctifs, les relations les plus étroites. — Le reste et en particulier l'historique, a été écarté de parti pris.

Au surplus l'INDEX BIBLIOGRAPHIQUE qui se trouve à la fin du Mémoire, bien qu'incomplet encore, principalement en ce qui concerne les travaux antérieurs à 1870, est néanmoins suffisant, dans la plupart des cas, pour permettre au lecteur de remonter aux sources quand il s'agira de questions de détail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER.

MORPHINE. — $C^{34}H^{19}AzO^{6}.2HO$.

La morphine est le plus important des alcaloïdes de l'opium. Ses propriétés énergiques unies à sa masse de beaucoup prépondérante déterminent le sens des phénomènes.

HISTORIQUE.— La découverte de la morphine en tant que substance nouvelle, paraît fort ancienne déjà, et peut être reportée jusqu'à Bayle, au XVIIe siècle, qui rendait l'*opium plus actif* en traitant sa solution par du carbonate de potasse et reprenant par l'alcool. Le dissolvant se chargeait ainsi de morphine impure. Bien entendu Bayle ignorait la nature de ce composé, ainsi que son importance théorique.

Pour noter sur ce point de sérieux progrès, il faut arriver jusqu'au commencement de ce siècle 1802-1804, époque à laquelle la morphine fut obtenue à l'état cristallisé presque simultanément par plusieurs observateurs, parmi lesquels il faut citer en première ligne Séguin et après lui Derosne, Sertuerner, etc. C'est en général à Sertuerner qu'on attribue l'honneur de la découverte, mais dans ce cas il ne s'agit pas de la morphine elle-

même, puisque nous avons vu que Séguin l'avait obtenue cristallisée avant lui (et à ce point de vue le travail de Sertuerner paraît calqué sur celui du savant français) (1), mais dix ans après, en 1817, Sertuerner donnant le résultat définitif de ses recherches, décrit les cristaux grenus, obtenus par lui, et bien purifiés. C'est alors qu'il ajoute : « Ces « cristaux, étant lavés à plusieurs reprises, sont « *la morphine*, la partie efficace de l'opium, com- « binée à un peu d'extractif et d'acide méconique.., « C'est une *base alcaline*, substance très-singu- « lière *qui semble se rapprocher de l'ammoniaque.* » En résumé, si ce n'est pas Sertuerner qui a isolé la morphine, c'est lui, comme on voit, qui a reconnu et proclamé sa nature alcaline, et immédiatement il le rapproche de l'ammoniaque. Telle est la raison pour laquelle on doit lui attribuer en toute justice la gloire d'avoir fait connaître le premier alcaloïde végétal.

Sertuerner, insistant sur le même point de vue, montre que la morphine ne contient pas d'ammoniaque, bien qu'elle sature parfaitement les acides, et reconnaît aussi qu'elle peut déplacer de leurs combinaisons les oxydes de mercure, de cuivre, de plomb et de fer. Enfin il fait voir que la morphine, à petites doses, produit tous les effets soporifiques ou toxiques qui appartiennent à l'opium. Malgré quelques observations antérieures de Vauquelin sur l'alcalinité d'un principe retiré du *Daphne*

(1) C'est ce que Vauquelin fait judicieusement remarquer.

alpina, la monographie de Sertuerner sur la morphine n'en est pas moins la première qui ait incontestablement fait entrer dans la science la notion d'alcaloïde naturel.

Et cette interprétation mérite d'autant plus de fixer l'attention que Sertuerner ignorait la véritable composition de la morphine : il croyait en effet qu'elle ne contient pas d'azote, opinion erronée dont M. Bussy a fait justice plus tard.

La découverte de Sertuerner attira vivement l'attention des chimistes ; ses expériences furent reprises de tous les côtés ; en France par Robiquet et Pelletier, en Allemagne par Liebig, et l'on sait comment deux membres de l'Ecole de Paris, Pelletier et Caventou surent tirer de là, le point de départ d'une série de découvertes qui ont illustré leur nom.

Toutefois la notion d'alcaloïde naturel n'acquit toute son importance théorique qu'à partir du moment où leur composition et plus particulièrement leur nature azotée fut définitivement mise en lumière. C'est, comme nous le disions plus haut, M. Bussy le premier qui donna une analyse exacte de la morphine, dans laquelle il annonce la présence de l'azote. Ce fait attira l'attention de Pelletier qui, de concert avec M. Dumas refit, à ce point de vue, un travail d'ensemble sur les alcaloïdes dont il avait découvert un si grand nombre.

De ce travail résulta une généralisation de l'observation de M. Bussy, qui s'étendit dès lors à tout l'ensemble des alcaloïdes naturels.

PRÉPARATION. — On l'effectue de diverses manières. L'ancien procédé consiste à épuiser l'opium par l'eau et à en faire un extrait aqueux qu'on redissout ensuite dans l'eau froide, ce qui permet d'éliminer, par filtration, la majeure partie de la narcotine et des matières colorantes, résineuses ou graisseuses. La solution concentrée, jusqu'à 5° à l'aéromètre est mélangée à froid avec 10 grammes environ d'ammoniaque par kilogr. d'opium. On filtre et l'on porte à l'ébullition. On ajoute alors de l'ammoniaque en excès et l'on soutient l'ébullition pendant quelques instants afin de se débarrasser de la plus grande quantité d'ammoniaque qui n'a pas servi à la réaction. La morphine se précipite : on la recueille sur une toile et on la lave à l'eau froide. On purifie ensuite le produit en le transformant en un chlorhydrate que l'on fait cristalliser et dont on déplace la morphine au moyen de l'ammoniaque ajouté en quantité exactement équivalente. On fait recristalliser dans l'alcool et, s'il y a lieu, on digère sur le noir animal pour décolorer.

Ce procédé a été graduellement remplacé par celui de Robertson, modifié par Robiquet et enfin par Grégory. Ce procédé, qui porte le nom de Grégory et Robertson, présente le précieux avantage de fournir à la fois la morphine et la codéine. Il a été adopté par le Codex qui prescrit d'opérer de la manière suivante :

Prenez : Opium......................	dix kilogr.	10000
Chlorure de calcium fondu...	douze cents.	1200
Acide chlorhydrique. / Ammoniaque........	....	Q. S.

Epuisez l'opium par plusieurs macérations successives dans l'eau ; réunissez, les liqueurs et évaporez-les au bain-marie en consistance d'extrait. Reprenez l'extrait par l'eau, filtrez, évaporez en consistance de sirop clair, et ajoutez à la liqueur encore chaude le chlorure de calcium préalablement dissous dans 2 fois son poids d'eau. Délayez ensuite le tout dans l'eau froide, et séparez par le filtre le précipité formé, qui renferme du méconate et du sulfate de chaux, ainsi qu'une portion de la matière colorante et de la matière résineuse de l'opium.

Concentrez la liqueur au bain-marie, séparez-en le nouveau dépôt de méconate de chaux, évaporez en consistance de sirop ; ajoutez une petite quantité d'acide chlorhydrique, de manière à donner à la liqueur une légère réaction acide. Cette addition a pour but de rendre la matière colorante plus soluble. Abandonnez ensuite le tout à la cristallisation dans un endroit frais : au bout de quelques jours, la liqueur se prendra en une masse cristalline, imprégnée d'une eau mère noire. Exprimez fortement les cristaux dans une toile ; faites-les dissoudre de nouveau dans la plus petite quantité d'eau bouillante, et abandonnez la solution à elle-même, jusqu'à ce qu'elle soit prise en une masse cristalline, séparez les cristaux par

expression, évaporez l'eau mère et faites cristalliser.

Les cristaux ainsi obtenus constituent un chlorhydrate double de morphine et de codéine. Ils ne sont pas encore purs. Dissolvez-les dans l'eau chaude, et ajoutez une quantité de charbon animal lavé, égale au poids des cristaux. Faites digérer à une température qui ne doit point dépasser 88°; filtrez, et concentrez la solution. Elle laissera déposer des cristaux parfaitement blancs d'un chlorhydrate double de morphine et de codéine.

Pour retirer la morphine de ce sel, on le dissout dans l'eau chaude, et l'on ajoute de l'ammoniaque à la solution bouillante : la morphine se précipite, la codéine reste en dissolution. On recueille le précipité sur un filtre, on le lave avec de l'eau froide, on le désséche et on le dissout dans l'alcool bouillant ; la morphine, cristallise par le refroidissement (Codex).

Il est nécessaire de faire remarquer que le sel de Grégory, d'après les observations d'Anderson, n'est pas un sel double, mais bien un simple mélange de chlorhydrates de morphine et de codéine. Quant à l'eau mère, elle n'est pas moins intéressante à étudier que le produit principal.

Sans parler de la codéine que Robiquet y a rencontrée, ces eaux mères ont successivement fourni la thébaïne, la papavérine, dont les eaux mères en ces derniers temps, soumises à leur tour par Hesse à un traitement qui doit être considéré comme la continuation et le développement du

procédé de Grégory et Robertson, ont permis à ce savant d'isoler les nombreux alcaloïdes dont on lui doit la découverte.

C'est donc la méthode générale de préparation des alcaloïdes de l'opium.

Un troisième procédé est celui de MM. Thiboumery et Mohr, basé sur la solubilité de la morphine dans les solutions alcalines, et en particulier dans de l'eau de chaux. L'opium est d'abord épuisé par l'eau bouillante et la liqueur concentrée est versée par petites quantités dans un lait de chaux (contenant une partie de chaux contre quatre d'opium) en ayant soin de maintenir le liquide en ébullition. Dès que le soluté d'opium est ajouté en totalité, on passe, on filtre, on exprime le dépôt, on le lave avec un peu d'eau bouillante et l'on concentre les liqueurs ; l'addition de chlorhydrate d'ammoniaque en quantité convenable, sépare ensuite la morphine en un précipité jaune grenu que l'on purifie en l'engageant dans une combinaison saline.

— Merck a proposé de remplacer pour la précipitation l'ammoniaque par le carbonate de soude qu'il ajoute en grand excès à l'extrait aqueux d'opium en solution sirupeuse. On chauffe tant qu'il se dégage de l'ammoniaque, puis on laisse refroidir, et, après 24 heures de repos, le précipité est recueilli, lavé à l'eau froide et épuisé par l'alcool froid. L'alcool est ensuite chassé par distillation, et le résidu est traité, toujours à froid, par l'acide acétique très-étendu qui dissout la morphine

en laissant la narcotine. La morphine étant purifiée par transformation en chlorhydrate, ainsi qu'il a été dit plus haut.

On voit que Merck s'attache à éliminer la narcotine, c'est qu'en effet le plus ordinairement la morphine est souillée par une certaine quantité de ce produit, dont on peut constater la présence de plusieurs façons. Ou bien, en dissolvant dans de l'acide chlorhydrique que l'on sature ensuite par la potasse caustique. La morphine se redissout complètement tandis que s'il y a de la narcotine sa présence est signalée par le trouble ou l'opalescence de la liqueur.

On peut aussi essayer la morphine en solution saline, au moyen d'un bicarbonate alcalin, après addition préalable d'acide tartrique en excès. Dans ces conditions la morphine ne donne pas de précipité, quand elle est pure, tandis que, quand il y a de la narcotine on obtient un précipté volumineux et blanchâtre.

On peut également, en opérant en liqueur neutre, traiter la solution de morphine par le sulfo-cyanure de potassium. La narcotine fournit un abondant précipité coloré en rose, ce qui n'a pas lieu quand la morphine est pure (Oppermann).

PROPRIÉTÉS. — La morphine appartient au système orthorhombique. Elle se présente en prismes incolores. Formes observées : me^1; mm=120° 20' ; mg^1=116°20' ; g^1e^1=132°20'; e^1e^1=95°20' — Clivage suivant g^1.

Il y a hémiédrie gauche. En outre, on observe

des apparences variées, et mêmes bizarres, quand la cristallisation s'est produite en présence de certaines matières étrangères, impuretés ou autres (Decharme).

La morphine dévie à gauche $[\alpha]^j = -88^o04$ (Bouchardat), $[\alpha]^j = -89^o8$ d'après des déterminations plus récentes. Son pouvoir rotatoire diminue en solution alcaline.

Les longs prismes blancs de la morphine sont inodores et inaltérables à l'air, mais quand on les chauffe à $+110^o$ il y a perte de 6 pour cent d'eau ; et à 120° le produit fond en un liquide huileux. Cet état huileux de la morphine se retrouve, à la température ordinaire, au moment où elle se sépare des acides par déplacement, elle est alors beaucoup plus soluble (trois fois plus dans l'éther), que quand elle a pris la forme cristalline.

Chauffée à $+200^o$ elle commence à se détruire ; mais, en opérant sur de petites quantités, on parvient cependant à la sublimer (Decharme).

La morphine se dissout dans 5000 parties d'eau froide et 4 à 500 d'eau bouillante. Elle est soluble dans 96 parties d'alcool à 95° (Merck), 40 parties alcool absolu (Pettenkofer) ou même 20 parties (Duflos). A chaud il suffit de 30, et 13 parties. Elle est soluble dans le chloroforme, moins soluble dans l'éther acétique, presqu'insoluble dans la benzine. L'alcool amylique la dissout bien à chaud, à froid il n'en retient que 1/400 sensiblement. Il l'abandonne à l'état amorphe, de même que le chloroforme.

Les liqueurs alcalines dissolvent la morphine, cependant la solution ammoniacale, qui la dissout d'ailleurs plus difficilement, la laisse déposer en presque totalité (sans doute par suite de l'évaporation de l'alcali). Les autres solutions alcalines de morphine l'abandonnent égalememənt quand on y ajoute du sel ammoniac. Le noir animal absorbe et retient énergiquement la morphine.

Réactions. — La morphine est une substance nettement alcaline. Elle bleuit énergiquement le tournesol, rougit le curcuma, verdit le sirop de violettes etc. (Sertuerner).

L'acide sulfurique concentré dissout la morphine et la solution reste incolore, même au bout de 20 heures. Si c'est l'acide du commerce (qui contient des traces de produits nitreux) la coloration est jaunâtre.

A chaud (+150°) la couleur devient rouge clair. Si l'on ajoute 1 milligr. de molybdate de sodium par cent. cube d'acide sulfurique on obtient le *réactif* dit *de Fröhde*. Il donne avec la morphine une couleur violette très-intense, qui passe au vert, au brun, au jaune et redevient d'un bleu violacé au bout de 24 heures. Cette réaction de Fröhde est assez caractéristique.

L'acide nitrique concentré donne une couleur rouge qui passe au jaune. En combinant l'action des acides nitrique et sulfurique, en versant sur de l'azotate de potasse (Fröhde), la solution devient pourpre, puis rouge et finalement orangée.

La morphine précipite en outre par les réactifs généraux des alcaloïdes.

D'après G. Nadler, l'oxyde de cuivre ammoniacal transformerait la morphine en une base amorphe qui bleuit l'amidon et réduit le nitrate d'argent. — L'oxyde d'argent dissous dans l'ammoniaque est réduit également à l'état d'argent métallique quand on introduit un cristal de morphine, réaction qui réussit, même avec l'acétate (Kieffer).

DÉRIVÉS. — La morphine est une substance avide d'oxigène. En effectuant l'oxydation méthodiquement, M. Schutzenberger a découvert l'**Oxymorphine.** Ce chimiste fait réagir l'acide azoteux sur l'azotate de morphine, ou mieux l'azotite d'argent sur le chlorhydrate de morphine en proportions équivalentes. Il se produit un précipité abondant de chlorure d'argent. On porte alors le mélange à la température de 60°, le bioxyde d'azote se dégage en proportion considérable, pendant que la liqueur se teinte de jaune. L'oxymorphine se mélange au précipité de chlorure d'argent, et, pour la séparer, il suffit de recueillir sur un filtre et de traiter à chaud par de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. On évapore jusqu'à cristallisation du chlorhydrate, que l'on décompose ensuite par l'ammoniaque.

L'oxymorphine cristallise en fines aiguilles nacrées, elle est absolument insoluble dans l'eau, même bouillante. On en peut dire autant de l'alcool et même de l'éther. L'ammoniaque en excès

la dissout, mais, par ébullition, l'alcaloïde cristallise de nouveau.

Ce corps résiste à la température de 200°, mais vers 250° il noircit et se décompose. Le chloroplatinate d'oxymorphine est jaune, amorphe, et très-altérable. Cette base paraît peu active, au point de vue physiologique, du moins jusqu'à la dose de 3 décigr. administrés à un lapin.

M. Schutzenberger a en outre décrit un hydrate d'oxymorphine.

L'oxymorphine de M. Schutzenberger se rapproche de si près, non pas seulement par la formule, mais aussi par les propriétés de la pseudomorphine de Pelletier, que nous croyons devoir les placer côte à côte.

PSEUDOMORPHINE. $C^{34}H^{19}AzO^{8}$. — Quand on prépare la morphine en suivant le procédé de Grégory et Robertson il reste en général dans les eaux mères qui ont déposé le chlorhydrate de morphine et le chlorhydrate de codéine un alcaloïde que Pelletier a isolé le premier, et auquel il a donné le nom de *Pseudomorphine* parce qu'il colore en bleu le perchlorure de fer. Son étude a été à peine ébauchée par lui, et c'est à Hesse qu'on doit réellement son histoire. C'est un isomère de l'oxymorphine, à moins qu'elle ne soit identique avec elle.

La pseudomorphine précipitée par l'ammoniaque retient une molécule d'eau qu'elle perd à +120°. C'est un corps blanc, cristallisé, insoluble dans la plupart des dissolvants, sauf les alcalis caustiques et l'alcool ammoniacal.

L'acide sulfurique la colore en vert-olive, l'acide nitrique en jaune plus ou moins foncé. En prolongeant l'action de l'acide nitrique étendu on obtient d'abord le nitrate de pseudomorphine, puis le nitrate de nitro-pseudomorphine, composé assez instable.

Les sels de pseudomorphine présentent une réaction acide. On a décrit l'*azotate*, le *chlorhydrate*, *iodhydrate*, le *chromate*, le *sulfate*, les *clhoro-mercurate*, *chloro-aurate* et *chloro-platinate;* enfin l'*oxalate* et le *tartrate*.

L'iode se combine à la morphine pour donner un précipité brun amorphe, soluble à chaud et se déposant par le refroidissement. Ce corps s'obtient directement en mélangeant de parties égales d'iode et de morphine ou encore en ajoutant de l'iode à une solution de sulfate de morphine. Triturée avec du mercure, l'**Iodomorphine** se décolore, en même temps qu'il se forme du protoiodure. Pelletier a fait voir que les diverses apparences constatées dans ces conditions sont dues à la formation en quantité variable d'iodure de mercure.

SELS. — La morphine se combine aux acides qu'elle sature d'une manière complète, et les sels de morphine présentent une saveur amère prononcée. Ils cristallisent dans la plupart des cas, et sont solubles dans l'eau, l'alcool, et peu ou point solubles dans l'éther.

On doit à M. Decharme la description d'un

grand nombre de sels de morphine dont il a étudié les propriétés, les formes cristallines et les solubilités.

Le *chlorhydrate* de morphine cristallise en aiguilles soyeuses, solubles dans quinze parties d'eau froide, et dans leur propre poids d'eau bouillante. Il est très-soluble dans l'alcool. Ce sel retient trois molécules d'eau de cristallisation et contient les 4/5 de son poids de morphine cristallisée, c'est de beaucoup le plus employé en médecine. On le prépare en dissolvant la morphine pure dans l'acide chlorhydrique faible. Le commerce le livre actuellement sous forme de petites masses cubiques d'une blancheur éclatante.

Action de l'acide chlorhydrique concentré sur la morphine.— Au lieu de dissoudre à froid dans de l'acide chlorhydrique faible, si l'on chauffe, comme l'a fait M. Matthiessen, de l'acide chlorhydrique en excès avec de la morphine, en opérant en tube scellé, à la température de +100° à +140°, la morphine subit une modification profonde. Elle perd les éléments de l'eau H^2O^2, et répond alors à la formule $C^{34}H^{17}AzO^4$. L'auteur a désigné ce corps sous le nom d'**Apomorphine**. On isole la nouvelle base en neutralisant le liquide acide par du bi-carbonate de soude, le précipité qui se forme est recueilli et épuisé par l'éther ou le chloroforme, qui dissolvent l'apomorphine sans toucher à la morphine. On transforme ensuite en chlorhydrate d'apomorphine qui s'oxyde facilement à l'air en se colorant en vert.

L'apomorphine présente des propriétés physiologiques tout à fait distinctes de celles de la morphine. M. Matthiessen a observé, en effet, que l'ingestion de 15 milligr. seulement d'apomorphine, provoque au bout de 10 minutes environ des vomissements abondants joints à un effet purgatif très-marqué sans aucun mélange de symptôme soporifique (1). L'apomorphine peut également être extraite de la codéine en opérant d'une manière toute semblable, mais alors il y a production simultanée d'éther méthylchlorhyque conformément à la réaction suivante :

$$C^{36}H^{17}AzO^{6}+HCl=C^{2}H^{3}Cl+C^{36}H^{17}AzO^{4}+HO.$$

Cette réaction tend à faire doubler la formule de la morphine.

— Le *sulfate* de morphine se présente en aiguilles prismatiques retenant 5 molécules d'eau de cristallisation. On l'obtient en dissolvant la morphine dans de l'acide sulfurique très étendu. On fait ensuite évaporer jusqu'à cristallisation. Mais il faut éviter de laisser dans la liqueur un excès d'acide sulfurique libre, sans quoi il y a décomposition du sel et formation de ce que l'on a appelé **sulfomorphide**. On le regarde comme renfermant les éléments du sulfate neutre de morphine moins deux molécules d'eau. Ce corps passe de la couleur blanche à la couleur verte au bout d'un certain temps, surtout quand on chauffe vers

(1) Dans ces derniers temps les propriétés de l'apomorphine ont été étudiées particulièrement par Quehl et Kœchler, Oberlin (de Nancy), Patrouillard (de Gisors), etc.

150°. Il est soluble dans les acides étendus, insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Les alcalis et les acides concentrés l'altèrent et le transforment en composé brunâtre.

Morphétine. — M. Marchand désigne ainsi la matière brune et amorphe qu'il a obtenue en faisant bouillir le sulfate de morphine en présence d'acide sulfurique étendu et de l'oxyde puce de plomb, jusqu'à ce que la liqueur ne précipite plus par l'ammoniaque. Cette substance mal définie rougit le tournesol. Elle est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

La morphine forme aussi des sels doubles parmi lesquels nous signalerons le *chloro-mercurate*, le *chlorure double de zinc et de morphine*, et plus particulièrement le *chloro-platinate* qui affecte la forme d'un précipité jaune caillebotté, que l'eau chaude ramollit et finit par rendre résineux.

La morphine se combine aux acides organiques. Les principaux sels sont : l'*acétate* que l'on obtient difficilement cristallisé, de même que l'*aspartate*, le *stéarate*, le *valérianate*, le *lactate*, le *camphorate*, le *méconate*, les *tartrates*, etc. — Le tartrate acide donne naissance à un *émétique de morphine*. — Quand on chauffe la morphine avec du chlorure de platine en excès, la solution noircit et contient du chloroplatinate d'une base spéciale, ainsi que plusieurs acides signalés par Blyth. Nous n'insisterons pas sur ces corps peu étudiés jusqu'à présent.

Il nous reste à parler de l'action des éthers mé-

thyliodhydrique et éthyliodhydrique sur la morphine, ainsi que de l'acide iodhydrique, ce qui nous mènera à énoncer les quelques résultats actuellement connus, qui soient de nature à faire entrevoir la constitution de cet alcaloïde.

C'est chose remarquable d'ailleurs que la pauvreté de la science à cet égard. Depuis la découverte et malgré diverses tentatives, remarquables pourtant à plus d'un point de vue, la question n'a guère avancé. On peut dire que l'étude approfondie des dédoublements de la morphine n'a pas encore été sérieusement entamée, en sorte que, l'analyse faisant défaut, on manque de base d'opération pour les essais de synthèse.

Tout ce qu'on sait à l'heure actuelle, c'est que la morphine appartient comme la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine, la nicotine, etc, au groupe des alcalis tertiaires.

Quand on chauffe au bain-marie de la morphine en présence de l'éther iodhydrique en solution alcoolique, on obtient un corps soluble dans l'eau bouillante qui est l'*iodhydrate d'éthylmorphine*. Ce sel, inaltérable à l'air, n'est précipité ni par la potasse ni par l'ammoniaque.

L'oxyde d'argent lui enlève son iode, et la liqueur filtrée contient une base organique très-caustique qui reste, par évaporation, sous forme d'une masse amorphe.

L'éther méthyliodhydrique fournit des résultats semblables.

Les acides polyatomiques, comme les acides suc-

cinique, camphorique etc., chauffés vers 180°-200° avec la morphine, ou la codéine donnent des composés acides à fonctions complexes désignés par Wright et Beckett sous le nom d'acide *morphisuccinique*, *codéisuccinique*, etc.

L'action de l'acide iodhydrique donne naissance au composé $C^{136}H^{82}I^{2}Az^{4}O^{20}4HI$ (Wright) provenant de $4(C^{34}H^{21}AzO^{6})+6HI—2H^{2}O^{2}$.

D'où l'auteur déduit qu'il convient de doubler la formule de la morphine. Ce même composé s'obtient à partir de la codéine. Il est intermédiaire entre les deux alcaloïdes.

Il paraît résulter de ces expériences que l'action de l'acide n'a pas été poussée à fond. La molécule de la morphine en tout cas n'a pas été ramenée à ses carbures générateurs.

Polymères de la morphine. — On doit au même savant une série d'observations (en commun avec Mayer) sur les polymères de la morphine. Ils les obtiennent en chauffant la morphine ou son chlorhydrate, en présence du chlorure de zinc, de l'acide phosphorique, de l'acide sulfurique et même de l'acide oxali que.

Partant de la formule $C^{68}H^{38}Az^{2}O^{12}$ pour la monomorphine les auteurs ont décrit une **tri morphino** obtenue au moyen de l'acide sulfurique. Il n'y a pas jusqu'à présent de dimorphine; une **tétra morphino**, obtenue dans des conditions semblables.

L'acide phosphorique, de même que le chlorure de zinc, fournirait de préférence des polymères

avec élimination d'eau, parmi lesquels l'**apo morphine** représentant la dimorphine $C^{136}H^{78}Az^{4}O^{24}—4H^{2}O^{2}$. (V. p. 28),

Enfin à la série tétrapolymérisée se rattachent les produits d'hydrogénation, notamment ceux que fournit l'acide iodhydrique.

Le même auteur (en collaboration avec M. Beckett), a fait connaître également l'action des anhydrides acétique, butyrique, benzoïque, sur les alcaloïdes, comme la morphine et la codéine. Ils ont obtenu, par cette méthode, un grand nombre de dérivés. La morphine donne ainsi trois *acétylmorphines* isomères, une *diacétylmorphine*, une *dibutyrylemorphine*, une *acétylbenzoylmorphine*, etc. (1).

La codéine donne naissance à des dérivés semblables, mais homologues des précédents.

Tous ces composés, chauffés avec l'éther iodhydrique, en absorbent une molécule par chaque molécule d'azote pour donner naissance à des bases organiques comparables aux hydrates d'ammoniums quaternaires.

CARACTÈRES DES SOLUTIONS. — La morphine est un agent réducteur, et les principales réactions qui la caractérisent sont fondées sur cette propriété.

C'est ainsi que les persels de fer sont colorés en bleu par les solutions de morphine. — Les deux substances doivent être exactement neutralisées.

---

(1) Ces désignations sont rapportées à la formule ordinaire (les auteurs doublent toujours).

Il convient d'employer dans ce cas le perhlorure de fer sublimé, et de dissoudre la morphine dans l'acide chlorhydrique par exemple, puis on évapore à siccité, et on reprend par l'eau. S'il y a excès de sel ferrique, la nuance passe au vert. La concentration pour la morphine doit être comprise entre 1/100 et 1/500 environ.

L'azotate d'argent est réduit à froid par la morphine; et il en est de même quoique plus difficilement, du prussiate rouge de potasse. Le chlorure d'or rentre dans la même catégorie. La réaction est plus énergique avec le permanganate et l'acide chromique.

Les acides iodique et périodique sont réduits et leur iode mis en liberté. — C'est là encore une réaction caractéristique surtout quand on l'effectue de la manière suivante, ainsi que l'a montré M. Lefort :

Quand l'iode a été mis en liberté et que l'amidon a fourni sa réaction spécifique on reconnaîtra si c'est bien à la morphine qu'est due la réduction de l'acide iodique, à ce que l'addition d'ammoniaque à la liqueur où s'est précipité l'iode en fonce la teinte, si c'est la morphine, et décolore dans le cas contraire.

Pour que la réaction présente une grande netteté il est bon que la dilution ne dépasse pas 1/2000 de morphine.

Les sels de morphine précipitent en blanc le sulfocyanure de potassium.

Les solutions de morphine au 1/5000 précipitent

le phosphomolybdate, l'iodure double de bismuth et de potassium, le chlorure d'or, l'iodure ioduré de potassium et même le bromure bromuré (Dragendorff). Il y a production de trouble, avec des liqueurs de morphine au 1/1000 dans : les iodures doubles de mercure et de potassium, de cadmium et de potassium, le phosphotunstate de soude, le tannin.

Il faut arriver à la concentration de 1/100 pour le chlorure de platine, le sublimé, le bichromate de potassium et l'acide picrique.

Rappelons enfin, et principalement au point de vue historique, que Lassaigne a montré que la morphine peut être isolée en soumettant à l'électrolyse un soluté d'opium. On trouve alors au pôle positif l'acide méconique, et, au pôle négatif, la morphine.

CHAPITRE II.

CODÉINE $C^{36}H^{21}AzO^{6}$, 2HO.

En 1832, Robiquet étudiait comparativement les différents procédés indiqués pour la préparation de la morphine. Il constata d'abord que le procédé dit de Grégory et Robertson donnait toujours un rendement plus fort en chlorhydrate, et soupçonna dès lors « que le muriate de Grégory contenait « quelque chose d'étranger. »

Ce quelque chose était la codéine, que Robiquet ne tarda pas à isoler, et à laquelle il imposa un nom tiré de κωδη (capsule de pavot). Il en reconnut immédiatement les principaux caractères.

PRÉPARATION. — L'opération est donc la même au commencement que celle dont on a vu la description page 17. Le mélange de chlorhydrates de morphine et de codéine une fois obtenu, voici comment le Codex prescrit de terminer l'opération.

« Cette base reste en dissolution dans la liqueur que l'on obtient en précipitant par l'ammoniaque le chlorydrate double de morphine et de codéine. En concentrant la solution, on obtient des cristaux qui sont formés par un mélange de chlorhydrate de codéine et de chlorhydrate d'ammoniaque. On les sépare et on les dissout dans l'eau bouillante. Par le refroidissement, il se sépare un sel cristallisé en houppes soyeuses, qui est du chlorhydrate de codéine. Ce sel n'est point pur ; il renferme encore de petites quantités de morphine. On le triture avec une solution de potasse caustique dont on évite d'employer un grand excès. La codéine mise en liberté se précipite, la morphine reste en solution dans la potasse. Le précipité, qui offre d'abord l'apparence d'une masse visqueuse, perd peu à peu sa transparence, augmente de volume et devient pulvérulent. Après l'avoir lavé avec une petité quantité d'eau froide, on le sèche et on le dissout dans l'éther bouillant. La solution éthérée, additionnée d'une petite quantité d'eau et abandonnée à l'évaporation sponta-

née, donne de beaux cristaux de codéine (Codex).

PROPRIÉTÉS. — La codéine appartient, comme la morphine, au système orthorhombique. Les faces observées sont m,e^1,e^2 quand l'alcaloïde a cristallisé au sein de l'eau. Si c'est dans l'alcool, on a surtout p,m,e^1,a^1. Angles. — $mm = 87°40'$; $pa^1 = 141°37'$; $pe^1 = 140°23'$ — Clivage parallèle à p (Miller, Kopp). — C'est une substance lévogyre. — Son pouvoir rotatoire est de $[\alpha]^j =$ — 118°2 (Bouchardat). Les acides ne le modifient pas.

L'action de la chaleur commence par déshydrater la codéine. A +100°, l'alcaloïde se fond en un liquide huileux. Cette déshydratation se produit même quand on chauffe à l'ébullition la codéine en présence d'une quantité d'eau insuffisante pour la dissoudre. On voit bientôt apparaître une couche huileuse de codéine déshydratée, qu'il suffit de séparer pour qu'elle se prenne en masse cristalline anhydre.

La solution éthérée l'abandonne également en cristaux incolores et anhydres.

La codéine est plus soluble dans l'eau que la morphine ; 1000 parties d'eau froide dissolvent 12, 6 de codéine, et à + 100°, 59 parties environ. L'alcool, l'éther, la benzine, l'alcool amylique, la dissolvent en quantité considérable. Elle est presque insoluble dans le pétrole.

Le chloroforme l'enlève facilement aux liqueurs alcalines, mais non aux solution acides.

RÉACTIONS. — La potasse ne précipite que difficilement la codéine de ses combinaisons salines.

Quand on chauffe cet alcaloïde avec la potasse, il y a dégagement d'ammoniaque et de méthylamine. Il se forme aussi une base volatile et cristallisée. Le résidu est brun noirâtre.

L'acide sulfurique dissout la codéine en donnant une liqueur incolore, comme la morphine.

Mais des traces d'acide nitrique fournissent une teinte bleue.

L'acide nitrique pur ne colore pas la codéine. Le réactif de Fröhde donne une couleur d'un vert brun passant ensuite au bleu indigo.

Il n'y a pas réduction de l'acide iodique, ni coloration bleue avec le perchlorure de fer.

La codéine donne en présence de l'iodure double de zinc et de potassium un précipité, et, s'il y a assez de codéine, une cristallisation si abondante qu'on peut retourner le vase sans que le liquide s'écoule (Dragendorff).

Soumises à l'électrolyse, les solutions de sulfate de codéine se séparent d'abord en acide et alcaloïde, mais bientôt on constate l'oxydation du produit (Bourgoin).

DÉRIVÉS. — Le codéine fournit, un certain nombre de dérivés que nous allons passer rapidement en revue, en commençant par ceux qui se produisent sous l'influence des corps simples.

Le *chlore* attaque la codéine, et donne naissance à différents produits substitués, dont le plus important est la **Chlorocodéine**, qui prend naissance dans les circonstances suivantes : le chlorhydrate de codéine est dissous dans l'acide chlo-

rhydrique et porté à la température de 70° environ. On ajoute du chlorate de potasse en poudre fine en agitant la liqueur. On essaye ensuite par l'ammoniaque pour voir s'il y a formation de précipité, et dès qu'on est arrivé à ce point, on sursature légèrement par l'alcali ce qui précipite la chlorocodéine. On empêche ainsi la décomposition secondaire du produit (Dolfus).

— La chlorocodéine $C^{36}H^{20}ClAzO^{6}$ est blanche cristalline, insoluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool chaud, peu soluble dans l'éther ; elle retient trois molécules d'eau de cristallisation. Ce corps résiste mieux que la codéine à l'action de l'acide nitrique, qui finit par l'attaquer cependant, avec production de vapeur nitreuse et d'un gaz très-piquant, de nature inconnue.

La chlorocodéine forme des sels cristallisés parmi lesquels on peut citer : Le *chlorhydrate* ; le *sulfate*; le *chloroplatinate*.

— A côté de la chlorocodéine il faut mettre la **bromocodéine** et la **tribromocodéine** $2(C^{36}H^{20}BrAzO^{6})+3H^{2}O^{2}$ et $C^{36}H^{18}Br^{3}AzO^{6}$. La bromocodéine cristallise en prismes blancs retenant de l'eau de cristallisation. — Anderson a décrit le *chlorhydrate*, le *bromhydrate* et le *chloroplatinate*. Quant à la tribromocodéine elle est amorphe de même que ses sels dont l'étude n'est pas encore terminée.

L'*iode* s'unit à la codéine en donnant un principe brun amorphe (Pelletier). Toutefois, Anderson a obtenu un composé cristallisé en tables triangulaires, d'un rouge rubis par transparence,

d'un violet foncé par réflexion. Les caractères cristallographiques de ce produit, qui appartient au système clinoédrique, ont été étudiés par Heidinger. Il n'est pas besoin de faire remarquer que l'**Iodocodéine** est un produit d'addition et non de substitution comme la chlorocodéine, ou la bromocodéine.

Le *cyanogène* donne également un produit d'addition avec la codéine. C'est la **dicyanocodéine** $C^{36}H^{21}AzO^{6}Cy^{2}$, qui s'obtient en faisant traverser une solution de codéine par un courant de cyanogène. Il se dépose des cristaux que l'on purifie par dissolution dans un mélange d'alcool et d'éther. La dicyanocodéine cristallisée, se présente en cristaux tabulaires hexagonaux. Elle est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans un mélange d'eau et d'alcool. Mais une solution de cette nature, abandonnée à elle-même, finit par perdre son cyanogène et déposer la codéine en nature.

Anderson décrit un *chlorhydrate*, un *sulfate* et un *oxalate* de dicyanocodéine, tous instables.

— M. How a fait voir qu'on obtient l'*iodhydrate d'éthylcodéine* en chauffant pendant deux heures un mélange de codéine d'alcool absolu et d'éther iodhydrique. Ce corps, traité par l'oxyde d'argent donne une solution extrêmement alcaline qui ne cristallise pas par l'évaporation; la potasse ou l'ammoniaque ne précipitent pas l'hydrate du nouvel ammonium. Ces expériences montrent que la codéine, comme la morphine, appartient au groupe des alcalis tertiaires.

Action de l'acide nitrique. — L'acide azotique altère facilement la codéine, en la transformant en produits nombreux, parmi lesquels dominent bientôt ceux qui résultent de sa décomposition. Toutefois il est possible, comme l'a fait voir Anderson, d'obtenir un produit de substitution ou **Nitro-codéine,** $C^{36}H^{20}(AzO^4)AzO^6$, qu'on prépare de la manière suivante : L'acide azotique, étendu jusqu'à la densité 1,06, est chauffé à une douce température. On ajoute alors de la codéine en poudre fine. Il ne doit pas se dégager de vapeurs rutilantes. Dès que la liqueur devient jaune, on essaye sur de petites quantités par l'ammoniaque, et l'on continue à chauffer tant que le précipité augmente. Puis on précipite par un alcali, qui sépare la nitrocodéine. — C'est une base cristallisable en longues aiguilles couleur chamois. Elle forme avec les acides des sels neutres parmi lesquels le *chlorhydrate*, le *sulfate* le *chloroplatinate* et l'*oxalate* ont été obtenus par Anderson.

Action de l'acide Chlorhydrique. — Elle est remarquable : poussée à son terme à +100°, elle fournit $C^2H^3Cl+C^{34}H^{17}AzO^4$ l'**Apomorphine,** identique avec le produit tiré de la morphine elle-même. Cette réaction sert à établir que, la codéine est en quelque sorte la *méthylmorphine*. Elle est appuyée par les résultats fournis par l'acide iodhydrique, mais ce dédoublement est précédé de la formation de la **Chlorocodide** (Matthiessen et Wright)

dont la formule est $C^{36}H^{20}ClAzO^{4}$, c'est-à-dire la somme des éléments de l'apomorphine et de l'éther méthychlorhydrique. C'est un composé incristallisable, de même que son chlorhydrate, lequel sous l'influence de l'eau à +140°, régénère le chlorhydrate de codéine.

Il paraît donc légitime d'induire que la synthèse de la morphine impliquerait celle de la codéine.

L'acide bromhydrique donne des produits comparables aux précédents, et en outre de la **désoxymorphine**, produit de déshydratation et d'hydrogénation (Wright), ce qui sert de transition pour passer aux produits de l'acide iodhydrique.

— L'acide iodhydrique chauffé avec la codéine ne donne pas d'éther méthyliodhydrique, à moins qu'on n'ajoute du phosphore, ce qui revient à produire de l'acide iodhydrique naissant.

Il y a, dans ce cas, production de produits polymérisés, avec addition ou soustraction des éléments de l'eau et de l'acide iodhydrique.

Wright décrit un certain nombre de ces dérivés, qui paraissent les premiers termes de la réduction par l'acide iodhydriqne. Pour aucun il n'est allé assez loin pour voir la molécule de l'alcaloïde se scinder en ses éléments générateurs.

Le produit principal de cet ordre, dérive de quatre molécules de codéine, deux seulement si l'on admet les formules proposées par l'auteur pour la codéine et la morphine. Ce composé est identique à celui que fournit la morphine dans des conditions semblables. Son équation généra-

trice est la suivante : 4 ($C^{34}H^{21}AzO^{6}$)+6HI—$2H^{2}O^{2}$.

Polymères.—On rencontre simultanément les polymères de la codéine, décrits par Wright qui leur donne les noms de **monocodéine**, **dicodéine**, **tri** et **tétracodéine**, la monocodéine étant $C^{72}H^{42}Az^{2}O^{12}$ ou codéine ordinaire. A la tricodéine se rattacherait comme dérivé chlorhydrique l'**apocodéine** (1) de Matthiessen et Burnside.

Les polymères ci-dessus sont amorphes, oxydables à l'état humide ; la tétracodéine est insoluble dans l'éther, et se colore en rouge par le chlorure de fer. Ces différents polymères sont sans action sur la pupille et provoquent la diarrhée ou les nausées.

Ces composés se forment également sous l'influence de l'acide sulfurique, de l'éthylate de sodium, des acides organiques à haute température (oxalique, tartrique etc). Ils fournissent, comme la codéine elle-même des dérivés sous l'influence des anhydrides (voir p. 31).

Ces polymères semblent former la transition avec la thébaïne d'une part, avec la morphine d'autre part (le dérivé iodhydrique de la tétracodéine paraît provenir de la morphine elle-même, ou d'un isomère). (Wright).

Enfin il est bon d'insister sur les différences profondes de leur action physiologique avec celle

(1) Son existence est même révoquée en doute par Wrihgt.

de la codéine ordinaire : vomissements, diarrhée, salivation, nausées, etc.

SELS DE CODÉINE. — La codéine se combine aux acides qu'elle sature complètement. On connaît le *chlorhydrate* de codéine obtenu par l'action d'acide étendu. Il retient 2 molécules d'eau. L'*iodhydrate* dont la formule et la préparation sont semblables, l'*azotate*, le *perchlorate*, le *sulfate*, le *chromate*, le *phosphate* de codéine, etc. On a aussi décrit le *chloromercurate* et le *chloroplatinate* de codéine. Enfin les sels organiques comprennent l'*oxalate* de codéine, qui cristallise avec trois molécules d'eau, le *tartrate* incristallisable, le *camphorate*, *succinate*, etc.

CARACTÈRES. — En dehors des caractères tirés des solubilités, on reconnaît les solutions de codéine aux réactions suivantes : Elles ne donnent pas de précipité avec le chlorure double d'iridium et de sodium (ce qui la distingue de la narcotine). Il y a précipitation avec le chlorure de palladium, le ferrocyanure et le sulfocyanure de potassium.

Les solutions au 1/50.000 précipitent encore le phosphomolybdate de sodium et l'iodure double de bismuth et de potassium (Dragendorff).

Au 1/500, le tannin, l'iodure double de mercure et de potassium.

La concentration doit être plus forte pour l'iodure de zinc et de potassium, le chlorure d'or, le sublimé, le chlorure de platine et l'acide picrique.

CHAPITRE III.

NARCOTINE. $C^{44}H^{23}AzO^{14}$

La narcotine a été découverte par Derosne, en 1802, et pendant longtemps elle a été désignée sous le nom de *sel de Derosne.*

Robiquet, le premier, s'éleva contre l'opinion soutenue notamment par Sertuerner, que le sel de Derosne était du *méconate de morphine.*

Depuis cette époque, les travaux de Pelletier, Wœhler, Blyth, Anderson, Matthiessen et Foster, Wright, etc., pour ne parler que des principaux, ont apporté à l'histoire des métamorphoses de la narcotine des contributions qui en font, sans contredit, le chapitre le mieux connu de la chimie des alcaloïdes végétaux oxygénés.

PRÉPARATION. — On prépare la narcotine au moyen des eaux-mères du procédé de Grégory et Robertson. Quand il ne se dépose plus de morphine ni de codéine, on étend d'eau. On filtre et l'on verse de l'ammoniaque jusqu'à cessation de précipité. On se hâte ensuite de délayer et d'exprimer le précipité à plusieurs reprises. Les eaux-mères et de lavage entraînent la thébaïne, la narcéine et un peu de narcotine. Pour isoler la narcotine, on reprend le précipité par parties au moyen de l'alcool bouillant, qu'on laisse re-

froidir; et, après dépôt de la narcotine, l'eau-mère alcoolique sert à l'épuisement d'une nouvelle portion de précipité. On purifie en lavant avec une petite quantité de lessive de potasse, puis à l'eau froide, et reprenant en dernier lieu par l'alcool bouillant. On se débarrasse ainsi de la thébaïne.

Pour se procurer de la narcotine, on peut aussi profiter de sa solubilité dans l'éther, et, dans ce cas, un traitement directement effectué sur l'opium fournit une solution éthérée de narcotine. Mais il est plus avantageux de mettre à profit la solubilité de la narcotine dans l'acide acétique faible. On emploie à cet effet les résidus de la préparation d'extrait d'opium, qui contiennent presque toute la narcotine. On fait bouillir avec de l'acide acétique à 2 ou 3°. Il suffit de filtrer la solution, et de la précipiter par l'ammoniaque pour obtenir de la narcotine impure. Il ne reste plus qu'à la dissoudre dans l'alcool fort, et à la décolorer par le noir animal.

PROPRIÉTÉS. — La narcotine cristallise dans le système orthorhombique, en prismes incolores, plus denses que l'eau.

Elle fond vers + 177° et se prend en masse cristalline vers 130°. — Elle est lévogyre $[\alpha]^{j} = -130°6$ (Bouchardat), mais cette valeur paraît devoir être augmentée; on a même donné le chiffre — 151°4. Ces divergences tiennent sans doute à la présence de petites quantités d'acide. On sait, en effet, que sous l'influence des acides la déviation de la narcotine passe à droite.

La narcotine, chauffée aux environs de + 220° dégage de l'ammoniaque et il reste comme résidu de l'acide hémipinique $C^{20}H^{10}O^{12}$.

En solution sa saveur est amère, elle est *sans action sur le tournesol.*

L'eau dissout fort peu de narcotine, 1/7000 seulement à + 100°. Il faut 120 parties d'alcool à 95° et 20 d'alcool absolu, pour dissoudre à froid une partie de narcotine.

Elle est soluble aussi dans l'éther ordinaire, l'éther acétique, l'alcool amylique, et surtout dans la benzine et le chloroforme. Ce dernier en dissout le tiers environ de son poids, et l'enlève même aux dissolutions acides. Elle est insoluble dans le pétrole.

Les agents oxydants, acide nitrique étendu, peroxyde de manganèse et acide sulfurique (Wöhler), chlorure de platine (Blyth), etc., dédoublent la narcotine en produits cotarniques et opianiques ainsi qu'on le verra plus loin.

RÉACTIONS. — La narcotine et ses solutions offrent un certain nombre de réactions caractéristiques. — En présence de l'acide nitrique fumant elle se colore d'abord en rouge de sang, puis se boursoufle et finit par s'enflammer.

L'acide sulfurique dissout la narcotine, et s'il est pur, se colore à froid et au bout de 24 heures seulement, en rouge (encore est-on incertain de savoir si cette couleur rouge n'est pas due à la *laudanine*). — A chaud la coloration est immédiate (Husemann).

Si l'on ajoute des traces d'acide nitrique, la couleur rouge se produit beaucoup plus vite.

Le réactif de Frödhe la colore en vert, de même que l'eau chlorée.

Le chlorure double d'iridium et de sodium précipite le chlorhydrate de narcotine en jaune d'ocre. Rien avec l'acide gallique, le perchlorure de fer ni l'acide iodique.

Les solutions de narcotine au 1/8000 précipitent le phosphotungstate et l'iodure double de cadmium, ainsi que celui de mercure et de potassium.

Les solutions à 1/4000, précipitent par le phosphomolybdate, l'iodure double de bismuth et potassium, le chlorure d'or, le tannin et l'acide picrique (Dragendorff).

SELS. — Les sels de narcotine sont peu stables, leur solution se décompose, parfois même sous l'influence de la seule évaporation. Toutefois le chlorhydrate a été obtenu cristallisé par Robiquet (1). Ces sels de narcotine sont amers, ils rougissent le papier de tournesol.

Nous avons vu, à propos de la morphine, comment se comporte la narcotine en présence du sulfocyanure de potassium, de l'acide tartrique et des carbonates alcalins (voyez p. 20). La potasse, même chaude, ne dissout pas la narcotine, mais en prolongeant l'ébullition, on obtient de l'*acide narcotique*, composé mal défini sur lequel

---

(1) Ce chlorhydrate, sous l'influence de l'eau, se dédouble en acide chlorhydrique et sel basique, ainsi que cela se passe pour le chlorhydrate de narcéine (Wright et Beckett).

nous n'insisterons pas. La potasse alcoolique, au contraire, dissout de si grandes quantités de narcotine, que la liqueur devient sirupeuse.

Quant à la potasse fondante, elle dégage à partir de 220° de la méthylamine, de la diméthylamine, et de la triméthylamine.

L'action ménagée de l'iode sur la narcotine a fourni à Jœrgensen, en premier lieu, le *triiodure de narcotine*, lequel, repris par l'alcool et porté à l'ébullition, se dédouble en iodhydrate de narcotine, acide opianique, et triiodure d'une base nouvelle que l'auteur désigne sous le nom de **Tarconium.** La formule de ce produit $C^{24}H^{12}AzO^{6}I^{3}$ (Jœrgensen) le placerait à côté de la tribromohydrocotarnine de Wright (voyez p. 55). Cependant les propriétés du tarconium le rapprochent de très-près des bases quaternaires, circonstance qui s'accorde avec son mode de formation.

DÉDOUBLEMENTS DE LA NARCOTINE.— La narcotine, sous l'influence de la chaleur seule, se dédouble à + 200° en *méconine* et *cotarnine* $C^{44}H^{23}AzO^{14} = C^{20}H^{10}O^{8} + C^{24}H^{13}AzO^{6}$, mais la même réaction s'effectue dès 100° en présence de l'eau. (Mathiessen et Foster). On peut dès lors admettre que, de ces deux corps, l'un du moins (sinon tous les deux), joue le rôle d'anhydride.

Mais continuons à suivre les indications de l'expérience. Au lieu d'agir en présence de l'eau seule, si l'on traite le chlorhydrate de narcotine par le perchlorure de fer, il y a réduction de ce sel, et la narcotine se dédouble en *cotarnine* et *acide*

opianique $C^{20}H^{10}O^{10}$, acide monobasique qui joue en même temps le rôle d'aldéhyde.

C'est là un premier degré d'oxydation. Si la méthode employée fournit une réaction plus énergique, on arrive à l'*acide hémipinique* $C^{20}H^{10}O^{12}$, bibasique, qui s'obtient d'ailleurs avec plus de facilité en partant de l'acide opianique. Ces composés, étroitement reliés à la méconine, la font apparaître comme l'anhydride de l'alcool $C^{20}H^{12}O^{10}$.

Ce n'est pas tout, et l'on peut pénétrer davantage dans la connaissance des dédoublements de ces corps. On sait en effet, grâce encore aux travaux de MM. Matthiessen et G. C. Foster, que la méconine (de même que ses dérivés, acide opianique et hémipinique) perd, sous l'influence des acides chlorhydrique ou iodhydrique concentrés, d'abord une, puis deux molécules méthyliques.

Pour l'acide hémipinique en particulier, on obtient par l'acide iodhydrique $C^{20}H^{10}O^{12}+2HI = 2C^2H^3I+C^2O^4+C^{14}H^6O^8$. Le composé se résout en acide carbonique, éther méthyliohydrique et acide *dioxybenzoïque* ou acide *hypogallique* comme ils le dénomment dans leur Mémoire. On verra plus loin que Wright et Becket admettent que l'acide qui prend naissance est l'*acide protocatéchique*.

Cette classe de corps représenterait donc les dérivés diméthylés d'un anhydride $C^{16}H^6O^8$, provenant d'un acide-alcool répondant à la formule $C^{16}H^8O^{10}$, lequel fournirait l'acide $C^{16}H^6O^{12}$ dédoublable en acide carbonique et $C^{14}H^6O^8$, comme on l'a vu plus haut.

La découverte toute récente de la **Méconoïosine** $C^{16}H^{10}O^{4}$, faite par MM. T. et H. Smith, dans les eaux mères de la méconine, apporte un nouvel appui à cette interprétation (1).

Dans ces derniers temps, M. Wrigth a repris, avec M. Beckett, l'étude du dédoublement de la narcotine. Ces deux chimistes arrivent à conclure qu'il s'effectue ainsi : $C^{44}H^{23}AzO^{14}+H^{2}O^{2}= C^{20}H^{10}O^{10}+C^{24}H^{15}AzO^{8}$. C'est-à-dire par hydratation, en acide opianique et hydrocotarnine.

L'autre dédoublement représenterait le résultat de l'action de la chaleur seule.

L'hydrocotarnine, d'autre part, étant un agent réducteur, on comprend facilement la production en liqueur aqueuse, de la méconine et de la cotarnine. Cela ne change donc rien aux considérations ci-dessus.

Reste à éclaircir la constitution de la cotarnine (laquelle en fixant H^{2} devient l'hydrocotarnine de Hesse). La cotarnine à son tour, traitée par l'acide azotique étendu, se dédouble comme on le verra, (p. 54) en méthylamine et acide cotarnique, en fixant les éléments de l'eau. L'acide cotarnique, qui est bibasique, est un corps à fonction complexe qui se rattache à la série aromatique et au phénol, ainsi que ses produits de décomposition pyrogénés tendent à l'établir.

En somme, la cotarnine est donc l'imide cotarnique de la méthylamine.

---

(1) Il faudrait alors l'envisager comme produit de réduction hydrogénée.

Cette manière d'envisager les faits s'accorde d'ailleurs complètement avec les expériences effectuées sur la narcotine elle-même au moyen des acides chlorhydrique et iodhydrique.

On sait, en effet, que l'acide chlorhydrique lui fait successivement perdre une molécule, puis deux, d'éther méthylchlorhydrique.

La troisième molécule méthylée est plus difficile à enlever, elle ne cède qu'à l'action énergique de l'acide iodhydrique concentré, ou à celle de la potasse caustique.

En tout cas il y a deux sources distinctes, qui fournissent les composés méthylés, c'est pourquoi il nous semble difficile d'admettre la dénomination de narcotine normale, **Nornarcotine** pour le corps $C^{38}H^{17}AzO^{14}$ privé des trois molécules méthyliques. On sait, en effet, que MM. Matthiessen et Foster admettent la série suivante :

Nornarcotine $C^{38}H^{17}AzO^{14}$.

Méthylnornarcotine $C^{38}H^{16}(C^2H^3)AzO^{14}$.

Diméthylnornarcotine $C^{38}H^{15}(C^2H^3)^2AzO^{14}$.

Triméthylnornarcotine (ou narcotine ordinaire) $C^{38}H^{14}(C^2H^3)^3AzO^{14}$.

En tout cas les expériences de M. Matthiessen et Foster, qui s'accordent avec ce qu'on sait de l'action de la potasse sur la narcotine, vont à l'encontre de l'opinion émise par Wertheim qui admettait l'existence d'une *éthylnarcotine* et d'une *propylnarcotine*. Il est tout probable que cet auteur avait confondu l'éthylamine et la propyla-

mine avec leurs isomères, la diméthylamine et la triméthylamine.

Les notions qui précédent ont reçu dernièrement un nouvel appui, en même temps qu'un degré de précision plus grand, à la suite d'un ensemble d'expériences basé principalement sur l'action de la potasse fondante. L'acide hémipinique, de même que la méconine et l'acide opianique, donne avec la potasse fondante de l'acide protocatéchique, c'est-à-dire un dérivé de la pyrocatéchine. L'acide iodhydrique conduit à des résultats identiques (Wright et Beckett). Ce groupe de corps a donc son point de départ à cet endroit de la série aromatique.

Et c'est en même temps un point de contact avec l'acide vanillique (acide méthyprotocatéchique) obtenu par l'oxydation de la vanilline. Seulement les composés méthylés, (acides opianique, hémipinique etc.) provenant de la méconine sont isomères et non identiques avec ceux de la série vanillique (Tiemann et Mendelsohn) où l'on rencontre les acides *isopianique* et *isohémipinique*.

Cette rapide énumération des produits de dédoublement de la narcotine nous conduit, en somme, à un ensemble assez vaste et de nature à faire concevoir combien la constitution des alcaloïdes de l'opium est chose complexe et jusqu'ici obscure et inconnue.

Les remarquables travaux de MM. Matthiessen et Foster, Wright et Beckett etc. qui contien-

nent des résultats si précieux au point de vue analytique, ont donc conduit la question jusqu'au point où l'on commence à voir clairement la possibilité de tenter la synthèse.

Toutefois le mécanisme lui-même de la réunion de la méconine avec la cotarnine, ou plutôt de l'acide opianique et de l'hydrocotarnine, n'est pas complètement élucidé. Cette première synthèse partielle n'a pu encore être effectuée, et l'on sait que M. Wright, tout dernièrement encore, a cherché, mais en vain, à franchir ce premier pas en combinant l'acide opianique avec l'hydrocotarnine de M. Hesse.

Les expériences du même auteur et celle de Jœrgensen sur le *tarconium* (V. p. 47) sont de nature à montrer que la constitution de la cotarnine n'est pas suffisamment éclaircie.

Néanmoins, tout fait espérer que les efforts dans ce sens seront prochainement couronnés de succès, et l'on ne peut que manifester le regret de voir que l'étude analytique des autres alcaloïdes naturels soit si éloignée encore d'être faite au même degré que celle de la narcotine.

Opianine, $C^{132}H^{72}Az^{4}O^{42}$ (Hinterberger). — Immédiatement à côté de la narcotine, mentionnons, pour mémoire seulement, l'*opianine* de Hinterberger, extraite par lui de l'opium d'Égypte. Les formes cristallines de ce composé se rapprochent tellement de celles de la narcotine (Schabus) ; ses autres propriétés, de même que sa composition sont si conformes que, jusqu'à plus ample infor-

mé, il ne paraît pas nécessaire à ce propos de créer une nouvelle espèce chimique (Hesse).

Cependant son action physiologique la rapproche de la morphine.

Peut-être est-ce simplement un polymère de la narcotine, ainsi que cela paraît ressortir de la formule de Hinterberger.

COTARNINE. $C^{24}H^{13}AzO^{6}$. — En étudiant l'action du peroxyde de manganèse et de l'acide sulfurique sur la narcotine, Wœhler a découvert la *Cotarnine;* mais il lui attribuait la formule $C^{26}H^{13}AzO^{6}$, tandis que d'après des expériences plus récentes de MM. Matthiessen et Foster le dédoublement doit être représenté par la formule suivante : $C^{24}H^{23}AzO^{14}+O^{2}=C^{20}H^{10}O^{10}+C^{24}H^{13}AzO^{6}$, c'est-à-dire en acide opianique et cotarnine. En dehors du procédé de Wœhler, les différents agents oxydants tels que: l'acide azotique étendu, et le bichlorure de platine peuvent donner naissance à la cotarnine.

M. Blyth fait bouillir une solution de narcotine dans l'acide chlorhydrique dilué en présence du perchlorure de platine. La liqueur devient rouge de sang, et il se sépare des cristaux de chloroplatinate de cotarnine; mais dans cette réaction il se produit un autre composé, que M. Blyth désigne sous le nom de chloroplatinate de **narcogénine**, qui pourrait être tout simplement formé par la combinaison de chloroplatinates de cotarnine et de narcotine (1).

(1) Tous ces modes de formation de la contarnine peuvent se concilier avec ce qui a été dit relativement à la production de l'hydrocotarnine.

Enfin, M. Anderson en chauffant de la narcotine avec de l'acide azotique dilué obtient de l'*azoture d'opianyle* insoluble et de la cotarnine que la potasse précipite. Finalement on arrive à l'*acide cotarnique* $C^{22}H^{12}O^{10}$, à l'*acide apophyllénique* $C^{18}H^{7}AzO^{8}$.

SELS. — Les sels de cotarnine se préparent par combinaison directe au moyen des acides étendus. Les principaux sont : le *chlorhydrate ;* le *chloroplatinate ;* le *chloromercurate.* — La cotarnine cristallise nettement dans la benzine.

DÉDOUBLEMENT. — Une particularité de l'histoire de la cotarnine (sur laquelle nous avons eu occasion déjà d'appeler l'attention), c'est son dédoublement sous l'influence de l'acide azotique étendu en acide cotarnique et azotate de méthylamine ($C^{26}H^{13}AzO^{6} + 2H^{2}O^{2} + AzHO^{6} = Az(C^{2}H^{5}Az)HO^{6} + C^{22}H^{12}O^{10}$. — On opère à une très-douce chaleur.

Cette réaction, due à MM. Matthiessen et Foster, montre que la cotarnine rentre dans la catégorie des imides.

Avant de terminer ce paragraphe il convient d'insister sur ce fait important que l'hydrogène naissant transforme la cotarnine en hydrocotarnine identique à celle que M. Hesse a tirée des eaux mères d'opium et dont nous allons maintenant dire quelques mots. Ces deux bases, si étroitement unies au point de vue chimique, sont pourtant très-dissemblables au point de vue physiologique. En effet, la cotarnine, même à la dose de 0 gr 50, est sans action sur les chats et les la-

pins, tandis que l'hydrocotarnine produit de violents accès épileptiformes ordinairement suivis de mort (Wright et Beckett).

— HYDROCOTARNINE $C^{24}H^{15}AzO^{6}$ (Hesse). — On vient de voir que ce composé est inséparable du précédent au point de vue théorique.

Hesse l'a découvert à côté de la *laudanosine* de la *protopine* dans le traitement qui se trouve plus loin (V. p. 71). La formule ci-dessus correspond dans le corps cristallisé à une molécule d'eau.

L'hydrocotarnine fond vers $+50^{\circ}$, et se volatilise à partir de 100°, en se décomposant partiellement. La chaleur brusque la dissocie en différents composés répandant l'odeur de l'acide phénique. Elle est soluble dans l'alcool et dans l'éther.

SELS. — On connaît le *chlorhydrate* d'hydrocotarnine contenant une molécule d'eau, l'*iodhydrate* anhydre, le *chloraurate* et le *chloroplatinate*, etc. Ces sels cristallisent difficilement.

RÉACTIONS. — L'action du brome sur le bromhydrate d'hydrocotarnine a été récemment étudiée par Wright, qui en a dérivé la *bromohydrocotarnine*, la *tribromohydrocotarnine* et la *bromocotarnine*.

Le dédoublement du bromhydrate de tribromohydrocotarnine, sous l'influence de la chaleur à $+200^{\circ}$, s'effectue avec production de bromhydrate de *bromotarconine*: $C^{24}H^{12}Br^{3}AzO^{6}HBr = HBr + C^{2}H^{3}Br$ $C^{22}H^{8}BrAzO^{6}HBr$, il se dégage de l'acide bromhydrique

et de l'éther méthylbromhydrique (1). — L'hydrocotarnine (de même que la cotarnine et la narcotine), fixe une seule molécule d'éther iodhydrique pour passer à l'état de base quaternaire.

L'anhydride acétique n'a donné que des résultats négatifs (Wright et Beckett).

CHAPITRE IV.

NARCÉINE $C^{46}H^{29}Az^{18}2HO$.

En 1832, Pelletier, poursuivant le cours de ses recherches sur l'opium, examinait les liqueurs ammoniacales d'où la morphine et la narcotine s'étaient séparées. En rapprochant ces liqueurs environ à la moitié de leur volume, éliminant d'abord l'acide méconique au moyen de baryte, puis la baryte par le sel ammoniac, il obtint une solution qu'il évapora en consistance de sirop, et au bout de quelques jours il la vit se prendre en une masse pulpeuse dont il parvint à extraire, par des traitements répétés à l'alcool bouillant, un corps nouveau dont il reconnut la nature alcaloïdique et auquel il donna le nom de *Narcéine* (de Ναρκη assoupissement).

PRÉPARATION. — Actuellement on prépare cette

---

(1) La bromotarconine est, comme on voit, le produit bromo substitué de la *tarconine* $C^{22}H^{9}AzO^{6}$. Corps peu connu, mais parmi les dérivés azotés c'est celui dont la formule est la plus réduite.

substance de préférence au moyen des eaux mères du procédé de Grégory et Robertson, après qu'on qu'on en a successivement retiré la morphine, la codéine et la narcotine.

Ces eaux mères contiennent encore une certaine quantité de narcotine. On précipite par l'ammoniaque, ce qui élimine en même temps la thébaïne et les matières résineuses. On filtre et on précipite à nouveau par de l'acétate de plomb. La liqueur filtrée est débarrassée du plomb en excès par de l'acide sulfurique ajouté jusqu'à cessation de précipité. On filtre une dernière fois, on neutralise par l'ammoniaque, et l'on évapore à pellicule. En abandonnant au repos, on obtient, au bout de quelques jours, une masse cristalline qu'on lave à l'eau froide et qu'on dissout ensuite dans l'eau bouillante, laquelle, par refroidissement, abandonne la narcéine cristallisée.

La narcéine ainsi préparée est souvent mélangée de sulfate de chaux, et parfois aussi de méconine. L'alcool fort élimine le sulfate de chaux, et l'éther enlève la méconine, sans toucher à la narcéine.

PROPRIÉTÉS. — Elle se présente en fines aiguilles très-légères, soyeuses, peu solubles dans l'eau froide, insolubles dans l'éther, solubles dans l'eau chaude et l'alcool. Elle fond à $+ 92^{\circ}$, sa saveur est amère et désagréable.

La narcéine, cristallisée à 50°, retient deux molécules d'eau qu'elle perd à $+100^{\circ}$. A $+140^{\circ}$ elle perd une nouvelle molécule d'eau et se transforme

en divers produits amorphes, de nature alcaloïdique, ou même non basiques (Hesse). Ces produits ne sont pas encore suffisamment connus pour y insister davantage.

La narcéine anhydre fond à +145° (Hesse) et se prend par le refroidissement en une masse amorphe.

Les solutions de narcéine sont lévogyres. Son pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_j = -66°,7$ (Bouchardat).

La narcéine se dissout difficilement dans la benzine et le pétrole ; l'alcool amylique, et le chloroforme surtout, l'enlèvent aux solutions alcalines et même acides. Chauffée jusqu'au moment où il se dégage des vapeurs ammoniacales, la narcéine abandonne à l'eau une substance capable de bleuir en présence du perchlorure de fer.

RÉACTIONS. — L'acide sulfurique dissout la narcéine, et se colore d'abord en gris brun, puis en rouge de sang.

Le réactif de Fröhde donne une coloration brune, puis verte et enfin rouge.

Le chlore et l'ammoniaque se comportent isolément comme avec la narcotine. Mélangés, ils donnent avec la narcéine une couleur rouge foncé, qui résiste à l'action de la chaleur et d'un excès d'alcali (Vogel).

Les réactifs généraux manifestent une grande sensibilité. Il en est ainsi pour le phosphomolybdate et les iodures doubles, tels que ceux de mercure et de potassium, de bismuth et de potassium, de cadmium et de potassium, de zinc et de po-

tassium. Ce dernier précipité bleuit rapidement.

La narcéine est particulièrement sensible à l'iode: un centième de milligramme bleuit manifestement par l'eau iodée (Dragendorff).

Une solution concentrée donne un dépôt brun d'iodure encore mal défini.

La narcéine résiste aux liqueurs alcalines mais les acides concentrés la décomposent. Etendus, les acides se combinent avec elle et fournissent des sels difficilement cristallisables.

La narcéine se colore en bleu quand on la traite par l'iode (Pelletier), et M. Stein tire de là un caractère spécifique pour la narcéine en opérant de la manière suivante: à une solution contenant de la narcéine on ajoute d'abord de l'iodure double de zinc et de potassium, puis de l'eau iodée. Enfin l'on agite avec de l'éther qui s'empare de l'excès de l'iode. Dans ces conditions on voit apparaître une couleur bleue, qui se manifeste encore nettement avec une liqueur contenant 1/2500e d'alcaloïde. Ce caractère ne se rencontre dans aucun autre alcaloïde de l'opium.

SELS. — Les principaux sels de la narcéine sont: D'abord le *chlorhydrate* qui présente une réaction acide. Ce sel cristallise en gros prismes retenant 5HO. Un grand excès d'eau le transforme en sel basique 10 $(C^{46}H^{29}AzO^{18})HCl$. (A. Petit).

Le *sulfate*; l'*azotate*; le *chloro-platinate*.

Le chlorure d'or donne également un *chlorure d'or et de narcéine* dont la composition n'a pas été étudiée à fond. On connaît aussi différents

composés désignés par M. Jaergensen sous le nom de *sesquiiodure* et de *triiodure de narcéine.* Ces corps sont cristallisés. L'auteur les obtient au moyen de l'iodure ioduré de potassium.

DÉRIVÉS. — Les dérivés de la narcéine sont peu connus; on sait seulement que la narcéine, en présence des agents d'oxydation, donne de l'acide hémipinique et de la méthylamine. Avec la potasse bouillante, mais étendue, elle fournit de la triméthylamine et un acide oxyginé $C^{46}H^{23}AzO^{16}$. La potasse en fusion donne l'acide protocatéchique. Ces réactions, récemment indiquées par Wright et Beckett, font présumer que la narcéine se rapproche de la narcotine au point de vue de la constitution.

OXYNARCOTINE $C^{44}H^{23}AzO^{16}$. — Dans les résidus de la préparation de la narcéine, MM. Wright et Beckett ont rencontré un corps nouveau, auquel ils ont donné le nom d'**Oxynarcotine** en raison de sa composition centésimale, et de son dédoublement en cotarnine et acide hémipinique sous l'influence des agents d'oxydation.

C'est un corps cristallisé, peu soluble dans l'eau et l'alcool insoluble dans l'éther, la benzine et le chloroforme.

Ce corps peut servir de transition entre la narcotine et la narcéine.

Les eaux-mères de la narcéine ont encore fourni tout récemment un nouvel alcaloïde, la **Gnoscopine.** Découverte l'année dernière, elle a fait son apparition à l'Exposition universelle,

en même temps que la **Méconoïosine.**

Ce qui suit est la traduction presque littérale de ce que MM. T. et H. Smith ont publié à ce sujet l'année dernière.

Gnoscopine $C^{68}H^{36}Az^2O^{22}$ (T. et H. Smith). — Dans les eaux-mères de la purification de la narcéine, nous avons souvent rencontré un corps cristallisé, qui se distingue d'abord des principes plus généralement rencontrés dans l'opium, par son point de fusion et sa légère solubilité dans l'alcool fort. Un examen plus serré l'a fait reconnaître pour un alcaloïde inconnu jusqu'à ce jour et que nous avons nommé **gnoscopine.** Ce principe est caractérisé par la formation facile de sels cristallisables dont la réaction est acide. La gnoscopine est complétement insoluble dans l'eau et dans les alcalis, ce qui établit des analogies avec le groupe papavérine. Il est facile de la distinguer de la narcéine, qui est notablement soluble dans l'eau bouillante et facilement dans les alcalis.

La gnoscopine pure (après plusieurs cristallisations dans l'alcool bouillant) forme de longues aiguilles blanches et minces ayant un aspect laineux après dessication. Elle est soluble dans 1500 parties alcool froid, elle fond à + 233° en se décomposant cependant un peu ; chauffée sans ménagement, la gnoscopine laisse un squelette de charbon qui finit par disparaître à une haute température.

Le *chlorhydrate* cristallise en prismes vitreux qui paraissent retenir de l'eau de cristallisation.

Le *chloroplatinate* donne un précipité cristallin de chlorure double, de couleur brunâtre.

L'*iodure de mercure et de potassium* donne un précipité blanc. L'acide sulfurique dissout la gnoscopine avec une coloration jaunâtre qu'une trace d'acide nitrique fait virer au rouge carmin, réaction qui la sépare de la *Rhœadine* (V. p. 76).

La gnoscopine est insoluble dans les alcalis caustiques en solution aqueuse ou alcoolique.

Elle se dissout dans le chloroforme et le sulfure de carbone, un peu dans la benzine, peu ou point dans le pétrole.

Les chiffres fournis par l'analyse conduisent à la formule $C^{68}H^{36}Az^{2}O^{22}$» (T. et H. Smith).

Cette formule paraît rapprocher la gnoscopine de la morphine (celle de M. Wright en particulier) dont elle serait un produit d'oxydation. D'ailleurs, comme le font remarquer plus haut les auteurs de la découverte, l'insolubilité dans les dans les alcalis la rapproche de la papavérine. Ce serait donc un corps intermédiaire entre ces deux groupes.

CHAPITRE V.

1°. — Thébaïne ou Paramorphine $C^{38}H^{21}AzO^{6}$.

La thébaïne date de 1835. Elle a été étudiée par Pelletier mais c'est Thiboumery, alors employé dans son usine, qui l'a isolée pour la première fois.

PRÉPARATION. — L'opium est traité par un lait de chaux, ce qui fournit un précipité qu'on lave à l'eau et qu'on épuise par l'alcool bouillant. La portion dissoute dans l'alcool est ensuite reprise au moyen de l'éther, dans lequel la thébaïne est soluble. Tel est le procédé qui a servi à la découverte; mais depuis, Anderson et Hesse ont proposé d'autres modes d'extraction.

On se sert des eaux mères qui ont fourni la narcotine (1). L'évaporation donne un résidu résineux qui contient la thébaïne. L'acide acétique étendu dissout à l'ébullition la thébaïne, une petite quantité de narcotine et des traces de résine.

On ajoute alors de l'extrait de saturne jusqu'à réaction alcaline, ce qui précipite la narcotine et la résine. On se débarrasse ensuite de l'excès du plomb par l'acide sulfurique, et, par filtration, on obtient une liqueur de laquelle l'ammoniaque précipite la thébaïne. Il ne reste plus qu'à purifier par l'alcool bouillant et décoloration par le noir animal (Anderson).

Le procédé de Hesse consiste à agiter d'abord la solution alcaline d'opium avec de l'éther, puis cet éther avec de l'acide acétique qui se combine aux alcaloïdes. On évapore l'éther, et on verse le résidu dans un excès de lessive alcaline, maintenue en agitation constante pour empêcher l'agglomération de la résine. Au bout de 24 heures le précipité

(1) On voit que l'ordre que nous suivons est toujours indiqué par les phases successives du traitement général de l'opium par le procédé Grégory et Robertson.

est dissous dans l'acide acétique, on décolore au noir animal, et l'on sépare la thébaïne en ajoutant de l'acide tartrique en poudre, ce qui donne, après 24 heures de repos, une cristallisation de tartrate de thébaïne, qu'il est facile ensuite de purifier et qui fournit ultérieurement l'alcaloïde.

PROPRIÉTÉS. — La thébaïne possède un éclat nacré, elle est sans saveur quand elle est pure. Insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool surtout à chaud. L'éther la dissout difficilement, le chloroforme et la benzine, en plus grande quantité. Elle possède une réaction alcaline, mais elle ne se dissout pas dans les solutions caustiques. Ses cristaux se présentent en lamelles quadratiques, elle fond à + 193° (Hesse).

RÉACTIONS. — La thébaïne se colore en rouge sous l'influence de l'acide sulfurique concentré; l'acide étendu la dissout et donne du sulfate de thébaïne. Le chlore et le brome attaquent violemment la thébaïne avec formation de corps résineux qui n'ont pas été étudiés d'une manière approfondie.

L'acide nitrique concentré attaque vivement la thébaïne avec dégagement de vapeurs rutilantes.

L'action de l'acide chlorhydrique sur la thébaïne est la plus importante de celles que nous avons à considérer. — Si l'on emploie l'acide concentré et bouillant la thébaïne se modifie de diverses manières et donne naissance aux deux isomères désignés par Hesse sous les nom de **Thébaïcine**

et **Thébénine** (1). Il obtient la **thébaïcine** en portant à l'ébullition pendant quelques minutes seulement la thébaïne avec de l'acide concentré. L'ammoniaque précipite alors une base amorphe jaune dont Hesse a préparé un sulfate et un chlorhydrate résineux. Toutefois il n'a pas donné l'analyse ni de la base, ni des sels en question.

Il obtient la **thébénine** en portant à l'ébullition 20 parties d'acide chlorhydrique de densité 1,04, avec une partie de thébaïne. Sitôt que la liqueur donne quelques bouillons, on l'étend, de son volume d'eau froide. Par le refroidissement il se sépare des cristaux desquels il est possible d'extraire le *chlorhydrate* de thébénine. Ce sel retient trois molécules d'eau.

Hesse a décrit également le *chloromercurate*, *sulfate*, *sulfocyanate* et l'*oxalate* de thébénine.

SELS. — Quant à la thébaïne elle-même, elle ne fournit pas directement de chlorydrate, et, d'une manière générale, les sels de thébaïne ne peuvent guère être préparés à l'état cristallisé au moyen de leur solution aqueuse. Il faut recourir à l'emploi de l'alcool et de l'éther.

C'est ainsi qu'on obtient le *chlorhydrate* de thébaïne en mélangeant l'alcaloïde d'abord avec une petite quantité d'alcool, puis ajoutant une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à dissolution complète. On chasse par ébullition l'excès d'acide,

---

(1) L'acide sulfurique étendu donne également naissance à la thébénine et à la thébaïcine (Dragendorff).

et par évaporation spontanée, on obtient le chlorhydrate en gros prismes rhombiques. Ce sel retient deux molécules d'eau de cristallisation.

Le *sulfate* de thébaïne s'obtient en ajoutant quelques gouttes d'acide sulfurique à une solution éthérée de thébaïne (Anderson). On a décrit aussi le *chromate* de thébaïne, l'*hyposulfite* de thébaïne, l'*iodhydrate* de thébaïne, le *chloraurate*, le *chloromercurate* et enfin les *oxalates*, *tartrates* et *méconates* de thébaïne.

2° — Papavérine. — $C^{42}H^{21}AzO^{8}$ (Hesse).

La papavérine a été découverte par Merck au moyen de la méthode suivante : la solution d'extrait d'opium est précipitée par la soude. Le précipité est redissous dans l'alcool. On chasse l'alcool, et il reste une matière foncée qu'on peut soumettre à l'action des acides étendus. L'ammoniaque précipite alors une substance résineuse qui contient de la papavérine. On dissout en liqueur chlorhydrique. On précipite à nouveau par l'acétate de potasse, et ce précipité abandonne à l'éther une certaine quantité de papavérine. On purifie par plusieurs cristallisations en liqueur chlorhydrique, et on se débarrasse ainsi de la narcotine.

M. Hesse préfère employer les eaux mères du procédé Grégory et Robertson. Il étend d'un égal volume d'eau, précipite par l'ammoniaque puis agite la liqueur filtrée avec de l'éther. Après sé-

paration de la liqueur éthérée il agite avec de l'acide acétique qui enlève la papavérine ; (1) l'éther est ensuite distillé, et le résidu versé lentement dans une lessive alcaline, en agitant avec soin pour que la masse ne puisse pas s'agglomérer. On abandonne au repos pendant 24 heures, jusqu'à séparation d'un précipité qui contient à la fois la narcotine, la thébaïne et la papavérine. On dissout ce précipité dans l'acide acétique puis on neutralise et l'on ajoute de l'alcool. Il se forme alors un précipité cristallisé renfermant la papavérine et la narcotine. On sépare la narcotine par l'acide oxalique, qui précipite la papavérine et, quant aux dernières traces de thébaïne on s'en débarrasse à l'aide d'acide tartrique. Le tartrate de thébaïne beaucoup moins soluble cristallise, la papavérine se concentre dans les eaux mères. On la purifie par précipitation, lavage à l'alcool et finalement transformation en oxalate.

PROPRIÉTÉS. — La papavérine cristallise en prismes insolubles dans l'eau, et peu solubles dans l'éther et l'alcool. Elle cristallise facilement dans la benzine et le pétrole, qui ne la dissolvent bien qu'à chaud, de même l'alcool amylique Le chloroforme l'enlève aux solutions aqueuses acides ou alcalines. — D'après Bouchardat et Boudet, si la papavérine n'est pas optiquement inactive, son pouvoir rotatoire est en tout cas très-faible. — Cependant nous verrons plus loin que le chlorhy-

(1) Avec plusieurs autres produits que nous retrouverons plus loin.

drate présente des facettes hemièdriques (Pasteur).

RÉACTIONS. — Le chlore donne un dérivé chloré de couleur verte. L'eau de brome produit un précipité de bromhydrate de **Bromopapavérine**. Avec l'iode on a l'**Iodopapavérine**.

L'acide sulfurique colore en bleu la papavérine mais, d'après Hesse, cette réaction n'est immédiate que quand l'alcaloïde est impur.

Pour le corps pur, il faut chauffer (Dragendorff).

Les réactions colorées de la papavérine la rapprochent de la codéine. On peut séparer ces deux alcaloïdes par l'emploi combiné de la benzine et du chloroforme (Dragendorff). Et l'iodure double de cadmium et de potassium donne un caractère qui permet de la distinguer de la morphine. (Hofman et Schroff).

En présence de la chaux sodée, la papavérine dégage des alcalis organiques parmi lesquels on a signalé l'éthylamine et la triéthylamine.

Chauffée avec l'éther iodhydrique, elle ne paraît pas donner de combinaison éthylée (How).

Ce caractère important mériterait d'être repris attentivement.

SELS. — La papavérine est une base peu énergique, qui rougit à peine le tournesol. Elle ne peut même neutraliser l'acide acétique. Elle fournit, en général par double décomposition des sels parmi lesquels on a préparé l'*azotate*, le *chlorhydrate* qui se présente sous forme de cristaux hémiédriques, l'*iodhydrate*, le *chloroplatinate;* le

sulfate de papavérine, est également cristallisé. Avec les acides organiques, on peut citer l'*oxalate*, le *tartrate*, etc.

DÉRIVÉS. — La papavérine forme avec l'iode deux combinaisons répondant aux formules: ($C^{42}H^{21}AzO^8$ $+ 3I^2$ ou $+ 5I^2$ (Anderson). Ce sont des composés d'addition.

Le brome donne naissance à du bromhydrate de bromopapavérine (How). Mais la substitution est surtout marquée dans les produits que l'on obtient en faisant agir l'acide azotique en excès sur l'alcaloïde. Il y a production abondante de vapeur rutilante et formation de **Nitropapavérine** $C^{42}H^{20}(AzO^4)AzO^8$.

Parmi les sels de nitro-papavérine, l'azotate, le chlorhydrate, le bromhydrate et le sulfate ont été décrits par Anderson.

CHAPITRE VI.

ALCALOÏDES NOUVEAUX.

Le procédé Grégory et Robertson, que nous avons pris pour guide dans l'exposé que nous devons faire, nous a déjà fourni les six principaux alcaloïdes de l'opium.

Les autres, plus nombreux, plus récents, mais d'une importance moindre, rentreront encore dans le même cadre. Cependant, avant de poursuivre purement et simplement l'examen des

eaux-mères, résidu des opérations précédentes, nous devons dire un mot au point de vue historique d'un produit retiré par Merck de ces mêmes eaux-mères, produit auquel il a donné le nom de **Porphyroxine.**

Cette porphyroxine n'est pas une espèce chimique unique et définie, ainsi que cela a été établi par les travaux d'Anderson et de Hesse.

Elle se résout en plusieurs autres corps, et ce dernier chimiste en particulier, la considère comme un mélange des bases découvertes par lui, telles que la **laudanine**, la **méconidine**, la **lanthopine**, la **codamine**, la **laudanosine**, etc., séparées au moyen d'un traitement spécial qu'il nous faut maintenant faire connaître.

Ce traitement se relie à celui qui a fourni déjà la thébaïne et la papavérine, dont il n'est pour ainsi dire que le développement et la continuation. L'ensemble embrasse en définitive l'étude des alcaloïdes contenus dans les eaux-mères de la préparation de la morphine et de la codéine par le procédé Grégory et Robertson.

Il faut évidemment ajouter à ceux que M. Hesse a fait connaître, la **cryptopine** découverte par MM. Smith à côté de la **protopine** et de la **deutéropine** qui prennent également naissance dans les mêmes conditions.

En tout cas ces bases nouvelles sont fort peu abondantes ainsi que le prouvent les chiffres suivants empruntés à M. Hesse. 100 kilogr. d'opium lui ont fourni : laudanine 0 gr. 58 lanthopine 0 gr. 58 et codamine 0,33.

PRÉPARATION. — Les eaux mères sont agitées avec de l'éther qui se charge de l'ensemble des alcaloïdes. Un traitement alcalin les subdivise en deux catégories : les uns solubles les autres insolubles. Pour y arriver, la solution éthérée est soumise d'abord à l'action de l'acide acétique, puis chauffée pour chasser l'éther. On la verse alors dans une solution alcaline en agitant continuellement pour empêcher l'agglomération de la masse. On obtient ainsi au bout de 24 heures : 1° un *précipité résineux* formé par les bases insolubles ; 2° une *liqueur alcaline* contenant les bases solubles.

1° *Précipité insoluble dans les alcalis.* — Le mélange d'alcaloïdes insolubles dans un excès d'alcali contient de la **Thébaïne**, de la **Papavérine**, de la **Narcotine**, et, parmi les bases nouvelles, la **Cryptopine**, la **Laudanosine** et l'**Hydrocotarnine**. On commence par dissoudre le précipité dans de l'acide acétique ; par neutralisation exacte on élimine la papavérine et la narcotine. C'est ainsi, comme nous l'avons vu, qu'on prépare la papavérine. La Thébaïne est ensuite éliminée au moyen de l'acide tartrique. Le bitartrate se dépose. L'acide chlorhydrique à son tour s'empare de la **Cryptopine**, et, par diverses modifications l'auteur a encore pu isoler la **Protopine** et la **Laudanosine**.

2° *Solution alcaline.* — On la sursature par l'acide chlorhydrique et on la précipite immédia-

tement par l'ammoniaque, ce qui sépare la plus grande partie de la **Méconidine.** La liqueur alcaline, non filtrée, est agitée avec du chloroforme qu'on décante.

Ce chloroforme est ensuite débarrassé par l'acide acétique, des produits qu'il a dissous, et l'ammoniaque, par neutralisation exacte, en précipite la **Lanthopine,** d'abord rougeâtre et résineuse, puis, bientôt cristalline. On redissout ensuite dans la potasse qui se charge de la **Laudanine** de la **Codamine** avec des traces, de **méconidine** et d'une base distincte désignée par M. Hesse sous le nom de **base X.** Un traitement à l'éther enlève un peu de codéine. On ajoute alors du chlorhydrate d'ammoniaque à la solution alcaline, qu'on agite ensuite avec de l'éther en excès, et, par simple évaporation, la laudanine cristallise. Il faut éviter de laisser l'éther s'évaporer complètement. Dans ces conditions, on a une eau mère dans laquelle on verse du bicarbonate de soude, ce qui détermine la séparation de la codamine cristallisée. Les nouvelles eaux mères agitées avec de l'acide acétique, débarrassées de l'éther et additionnées de sel marin donnent du chlorhydrate de **Méconidine** qui cristallise et la **base X** reste en dissolution.

Donnons maintenant les principales propriétés de ceux de ces alcaloïdes qui n'ont pas encore été décrits, en commençant par ceux qui sont insolubles dans la potasse.

LAUDANOSINE, $C^{47}H^{27}AzO^{8}$ (Hesse). — La lauda-

nosine cristallise en prismes; elle fond à 89° et se décompose dès 110°. Sa réaction est franchement alcaline. Elle est soluble dans l'éther, l'alcool, l'acétone et le chloroforme, insoluble dans l'eau et les alcalis. C'est un homologue supérieur de la *laudanine*. Le perchlorure de fer ne la colore pas, elle se dissout dans l'acide sulfurique avec une nuance rose qui passe au violet à + 170°. Ses sels sont amers, très solubles et difficilement cristallisables. On a décrit le chlorhydrate, le chloroplatinate, l'iodhydrate et les deux oxalates.

Cryptopine. $C^{42}H^{23}AzO^{10}$ (Smith). — Découverte par T. et H. Smith dans les eaux mères de chlorhydrate de thébaïne. Jusqu'à présent cet alcaloïde n'a pas été complétement purifié, de sorte que les analyses de M. Hesse offrent toujours un déficit en carbone qu'il attribue à la présence de l'homologue inférieur $C^{40}H^{21}AzO^{10}$ ou **deutéropine.**

C'est un alcoïde énergique, peu soluble dans le chloroforme, dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Elle fond à +217°. L'acide acétique concentré la dissout avec coloration jaune et formation d'un produit substitué, la **nitrocryptopine.**

—Les sels de cryptopine se présentent d'abord à l'état gélatineux mais finissent par devenir cristallins.

Les principaux sels préparés jusqu'à présent sont les suivants : Le *chlorhydrate*, l'*azotate*, l'*iodhydrate*, le *chloroplatinate*, le *chloromercurate*.

Les acides organiques se combinent également

à la cryptopine. On connaît l'*acétate*, les *oxalates*, les *tartrates* et le *picrate* de cryptopine.

La nitrocryptopine à son tour fournit des sels cristallisés : *Azotate, chlorhydrate, iodydrate, acétate, oxalate*, etc.

La cryptopine paraît douée de propriétés hypnotiques et excitantes supérieures (?) à celles de la morphine. Quand la dose est suffisante pour causer la mort il y a dilatation des pupilles, contrairement à ce que produisent les autres alcaloïdes de l'opium.

Protopine. $C^{40}H^{19}AzO^{10}$ (Hesse). — Cet alcaloïde se rencontre à côté de la cryptopine, à laquelle il demeure mêlé, dans le traitement qui sert à les préparer. C'est un isologue de la deutéropine. On les sépare en dissolvant les mélanges de chlorhydrates dans une solution d'acide oxalique. La protopine reste dans les eaux mères. On la déplace par l'ammoniaque et on l'isole au moyen de l'éther. — Elle se présente en poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'eau, l'alcool, la benzine, soluble dans le chloroforme et l'éther. Elle n'est pas colorée par le perchlorure de fer, mais un mélange de perchlorure et d'acide sulfurique lui donne une couleur violette. C'est un corps fusible à 202°. Ses sels paraissent cristallisés.

Lanthopine. $C^{46}H^{25}AzO^{8}$ (Hesse).—La lanthopine se présente sous forme d'une poudre blanche, constituée par des aiguilles microscopiques prismatiques ; elle est presque totalement insipide. Sa réaction est alcaline. Ce corps est peu soluble dans

l'alcool, la benzine et dans l'éther, difficilement dans l'acide acétique. L'acide sulfurique la dissout sans coloration. Le perchlorure de fer ne la colore pas, ce qui permet de la distinguer de la morphine. On a décrit le chlorhydrate, le sulfate, le chloroplatinate et l'iodomercurate de lanthopine; enfin l'oxalate et le tartrate, tous les deux à l'état de sels acides très-solubles dans l'eau.

Ce corps se place non loin de la narcéine, à cause principalement de l'action de l'acide sulfurique.

LAUDANINE. $C^{40}H^{25}AzO^{8}$ (Hesse). — La laudanine cristallise en prismes hexagonaux groupés en étoiles, et à sommets pyramidés. Elle est soluble dans l'alcool bouillant, le chloroforme et la benzine. L'alcool froid, de même que l'éther la dissolvent très difficilement. Elle est fusible à + 166° et non sublimable. Récemment précipitée de ses solutions elle passe d'abord par l'état amorphe et devient ensuite cristalline.

L'acide sulfurique la colore à peine en rose; le chlorure de fer lui donne une nuance verte. On la sépare de la cryptopine au moyen de la soude caustique dans laquelle la laudanine est soluble. On la précipite ultérieurement par addition de sel ammoniac. Avec la potasse elle forme une combinaison aiguillée qui cristallise en houppes. On a décrit le chlorhydrate, l'iodydrate, le bromydrate, le sulfate, et aussi le chloroplatinate et le chloromercurate de laudanine. Avec les acides organiques, l'acétate, l'oxalate et le tartrate. Ces différents sels sont tous cristallisés.

Codamine. $C^{40}H^{25}AzO^{8}$ (Hesse). — La codamine est isomère avec la laudanine dont elle se distingue par son point de fusion situé à + 120°, et par la coloration verte qu'elle prend au contact de l'acide sulfurique. Le perchlorure de fer et l'acide acétique, à froid, la colorent aussi en vert. Cette nuance, à chaud, vire au violet. On connaît le chloroplatinate, l'iodydrate de codamine.

La Méconidine, $C^{42}H^{23}AzO^{8}$ est peu connue. On a obtenu cependant un chloroplatinate cristallisé. Elle se trouve dans la porphyroxine de Merck à côté d'un corps voisin qui s'y rencontre en forte proportion la Rhæadine, alcaloïde peu connu jusqu'à présent, découvert également par Hesse dans le coquelicot et retrouvé dans l'opium, à moins que ce ne soit un isomère.

La rhæadine répond à la formule $C^{42}H^{2}AzO^{12}$ ce qui la place à côté de la papavérine. Elle fond à + 232°. Elle est caractérisée par la couleur rouge de sang qu'elle donne en présence des acides minéraux, et qui est sensible encore à la dilution de 1/800.000 (1). Les alcalis la font disparaître.

Nous ne développerons pas davantage cette revue des alcaloïdes de l'opium. Le nombre et la diversité de ces principes en fait un ensemble des plus touffus, et la liste, comme on sait s'accroît encore tous les jours.

---

(1) L'acide sulfurique étendu donne la réaction colorée ci-dessus, mais 1/100 seulement de la substance y est employé, le reste est transformé en un isomère la **Rhæagine**.

CHAPITRE VII.

GÉNÉRALITÉS ET RAPPROCHEMENTS.

Abordons maintenant l'exposé des déductions que suggère la comparaison des faits qui précèdent.

Tout d'abord se pose la question de la préexistence de ces nombreux principes dans le produit naturel. Bien qu'il ne soit pas possible, au moins pour le plus grand nombre de ces alcaloïdes, de trancher la question d'une manière absolue, leur multiplicité remarquable, la mobilité, et si l'on peut dire, la plasticité de leur molécule qui se prête à la fois à la polymérisation et aux dédoublements les plus variés, tout cela est de nature à inspirer à cet égard la plus grande réserve.

Les procédés de préparation, qui tous empruntent le secours des acides puissants, et des alcalis caustiques, appuient fortement cette manière de voir. Ils nous présentent en outre un grand nombre de ces corps comme dérivés les uns des autres par oxydation ou hydratation.

Les nombreux cas d'homologie et d'isomérie parlent encore dans le même sens.

Mais c'est ici le moment d'insister quelque peu sur les considérations d'ordre chimique, tirées en premier lieu des formules.

Il n'est bien entendu question que des formules

ordinaires, formules brutes, les autres seraient au moins prématurées, sauf peut-être pour la narcotine.

Nous voyons tout d'abord que ces alcaloïdes offrent un premier point de contact : ils contiennent tous une seule molécule d'azote, et même les plus énergiques d'entre eux sont tous *monoacides*.

Le carbone varie de C^{22} et C^{24} (tarconine et cotarnine) à C^{46} (narcéine). Ce sont en effet les termes extrêmes. L'hydrogène va de H^{9} et H^{15} à H^{29}, le plus grand nombre étant compris entre H^{19} et H^{29}. Quant à l'oxygène, on peut dire que tous les alcalis énergiques sont en O^{6}, et à mesure que l'exposant de cet élément s'élève, le corps, perdant graduellement ses propriétés alcalines tend, vers la neutralité ou l'indifférence chimique (narcotine et narcéine). Parfois même on constate la production d'acides.

La narcéine avec O^{18} est encore le terme supérieur. Dans l'intervalle se placent tous les autres et nombre de corps diffèrent des voisins, seulement par la quantité d'oxygène. Ils peuvent donc être envisagés comme dérivés par oxydation ou par réduction.

Les formules que nous avons employées sont celles des auteurs traduites, quand il a été nécessaire, dans la notation des équivalents. Ces formules, sont loin d'être définitives, au moins pour la plupart des derniers venus ; (nous ne voulons pas parler ici du doublement général de la molécule proposé d'une manière générale par M. Wright,

et que nous n'avons pas adopté dans ce travail pour nous conformer aux habitudes reçues).

La valeur de l'exposant, pour un même corps, n'est pas toujours irrévocablement acquise. Nous citerons la thébaïne pour laquelle le chiffre de l'hydrogène n'est pas absolument fixé.

Le carbone lui-même, ou l'oxygène, peuvent varier, ainsi que cela s'est vu dernièrement à propos de la papavérine, de la laudanine et de la codamine. Ce qui est, du reste, à peu près inévitable quand la purification des corps n'est pas absolument certaine, et que l'étude des dérivés n'a pu être encore complète.

Si maintenant nous nous attachons plus particulièrement aux composés les plus importants par leur masse, leur stabilité et aussi leur usage médical et pharmaceutique, nous verrons se dessiner trois groupes.

Le premier, dont les usages sont très-restreints, comprend la narcotine, édifice déjà complexe qui a pour base l'hydrocotarnine ou la tarconine. C'est le mieux défini au point de vue chimique.

Le second comprend la morphine et ses homologues parmis lesquels la codéine. Il est très-important au point de vue médical, mais moins connu dans ses dédoublements.

Le troisième comprendra la narcéine, c'est le plus compliqué et le moins étudié jusqu'à ce jour.

Cette première notion est d'ailleurs entièrement conforme à ce que nous a déjà appris le mode de préparation, c'est-à-dire le côté pratique. Pour

compléter cette division primitive, nous chercherons ensuite à faire entrer en ligne de compte les réactions, les dérivés, les relations chimiques etc.

Commençons par emprunter une première répartition à Hesse qui a tant contribué à développer l'histoire chimique des bases de l'opium.

Hesse, faisant la récapitulation des alcaloïdes de l'opium, s'attache à comparer les réactions colorées obtenues au moyen de l'acide sulfurique et classe les plus importants en quatre groupes :

I. *Groupe de la morphine.* α (Coloration vert foncé) : morphine, codéine, pseudomorphine.

β. (Rouge violet) : laudanine, codamine, laudanosine.

II. *Groupe de la thébaïne.* (Vert sale ou vert brunâtre) : thébaïne, cryptopine, protopine.

III. *Groupe de la papavérine.* (Violet foncé) : papavérine ;—(brun foncé) : narcéine, lanthopine.

IV. *Groupe de la narcotine.* (Rouge violet) : narcotine, hydrocotarnine.

L'inspection de ce tableau montre qu'on pourrait opérer les rapprochements d'autre manière. Les points de contact étant d'ailleurs nombreux entre les différents groupes, dont le dernier offre seul de la consistance au point de vue chimique.

Il est facile, en particulier, de le combiner avec la division précitée, en y comprenant toutefois un moins grand nombre de corps, et faisant trois groupes au lieu de quatre.

La thébaïne, en effet, et les corps voisins, paraissent devoir faire retour au groupe de la mor-

phine. Et la papavérine occupe une place à part en tant que composé quaternaire (How). Elle se rapproche d'ailleurs autant du groupe morphine-codéine que du groupe narcéine.

Voici donc le tableau modifié.

I. Narcotine, Hydrocotarnine, Cotarnine.

II. 1° Morphine et homologues : Codéine, Thébaïne.

2° Pseudomorphine (Oxymorphine) et homologues : Laudanine et Codamine, Laudanosine.

III. 1° Narcéine, Lanthopine?

2° Oxynarcotine, (transition au premier groupe).

3° Gnoscopine? transition au deuxième groupe?

Ce groupement, qui nous paraît préférable, montre la narcéine en relation par ses voisins, avec les deux autres groupes, et en fait comme le point de convergence des alcalis de l'opium.

Cette manière de voir, soutenable à tous égards, et déduite de l'étude des réactions et des caractères connus actuellement, reste à vérifier expérimentalement par l'examen de ses produits de dédoublement.

Des expériences, actuellement en cours d'exécution, viendront prochainement j'espère, combler cette lacune regrettable, ce qui permettrait d'envisager les choses sous un jour nouveau.

Il serait temps, en effet, que l'étude des alcalis de l'opium, cantonnée aujourd'hui encore dans l'analyse poussée jusqu'au morcellement presque illimité, en sortît enfin pour rentrer dans des vues générales, tirées au moins de dédoublements

d'ensemble, du genre de celui qui sert de lien au groupe de la narcotine.

Mais il ne convient pas, quant à présent, d'insister sur des considérations actuellement encore hypothétiques, et justiciables, en fin de compte, de la seule expérience à qui il appartient de prononcer en dernier ressort.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES. — Elles ne nous apprendront rien qui ne soit en harmonie parfaite avec ce qui précède.

On sait quelle est l'importance prépondérante de l'opium en thérapeutique. C'est dire l'intérêt qui s'attache forcément à l'expérimentation physiologique des alcaloïdes auxquels ce médicament doit ses propriétés curatives.

Pourtant cette étude est de date toute récente. C'est Claude Bernard qui a ouvert la voie sur ce point, et magistralement, comme toujours.

Persuadé que la base de toute thérapeutique scientifique consiste à élucider d'abord l'action de chaque principe considéré isolément, avant d'aborder l'étude de la résultante, il a entrepris l'analyse physiologique des propriétés des six principaux alcaloïdes contenus dans l'opium.

Claude Bernard ne considérait ses études sur ce sujet que comme un travail préliminaire, destiné à être repris et complété plus tard. Tout le monde sait pourtant que ce fut un véritable trait de lumière.

Nous devons nous borner à transcrire les conclusions, désormais classiques, de ces recherches longues et délicates.

« Il y a trois propriétés principales dans les alcaloïdes de l'opium ; 1° action soporifique ; 2° action excitante ou convulsivante ; 3° action toxique.

« Voici l'ordre dans lequel on peut ranger les six principes que j'ai étudiés, relativement à ces trois propriétés. Dans l'ordre soporifique, nous avons au premier rang la narcéine, au second la morphine et au troisième la codéine. Les trois autres principes sont dépourvus de propriété soporifique. Dans l'ordre convulsivant, nous trouvons ; 1° la thébaïne ; 2° la papavérine ; 3° la narcotine ; 4° la codéine ; 5° la morphine ; 6° la narcéine.

Dans l'ordre de l'action toxique nous avons : 1° la thébaïne ; 5° la morphine ; 6° la narcotine. »

Comme on le pense bien cette analyse physiologique ouvrait des aperçus d'une merveilleuse fécondité, elle stimula puissamment l'expérimentation thérapeutique.

Claude Bernard, il ne faut pas l'oublier, opérait sur les animaux ; des recherches entreprises après lui, dans des conditions semblables, ont confirmé dans leur ensemble les observations de notre grand physiologiste.

Restait à en faire l'application à l'espèce humaine : sur ce point les observations ont été extrêmement nombreuses. Elles ont fait ressortir certaines différences, mais ce n'est pas ici le lieu de traiter à fond ce côté de la question.

Aux études d'ensemble, faites à cet égard notamment par Bouchut et par Rabuteau nous empruntons le résumé qui va suivre :

Rabuteau range ainsi les six alcaloïdes :

I. *Ordre soporifique* : — Morphine, Narcéine, Codéine. — Les autres sont sans action.

II. *Activité toxique.* — Morphine, Codéine, Thébaïne, Papavérine, Narcéine, Narcotine.

III. *Ordre analgésique :* — Narcéine, Morphine, Thébaïne, Papavérine, Codéine. La Narcotine est sans action.

IV. *Ordre anexosmotique :* — Morphine, Narcéine. Les autres n'arrêtent pas la diarrhée.

On voit qu'il n'est pas question de propriétés convulsivantes. Elles n'ont pas été constatées chez l'homme ; quant à l'ordre soporifique, il convient sans doute de placer la codéine avant la narcéine, ainsi que l'indique Bouchut, qui conclut de ses expériences que la papavérine, à la dose de 1 gr., et la thébaïne à celle de 50 centig. de même que la narcotine, sont tout-à-fait sans action.

Ces résultats montrent avec évidence que l'expérience physiologique doit être faite à nouveau, sur chaque principe en particulier, et indépendamment des probabilités quelles qu'elles soient. Il semble, en effet, qu'il soit impossible de rien préjuger à cet égard. C'est ainsi par exemple que les prévisions qu'on peut tirer du voisinage immédiat, ou des relations, si étroites qu'elles soient, entre deux principes considérés, sont absolument sans valeur.

Rappelons les différences profondes, surprenantes, qui séparent l'action physiologique de la morphine de celle de l'apomorphine.

De même la cotarnine avec l'hydrocotarnine; de même la codéine et ses polymères, etc.

On ne saurait donc trop insister, avec Bouchut, sur la nécessité de ne mettre en expérience que des produits dont la pureté a été préalablement controlée avec la plus grande rigueur. Puisque dans quelques cas l'action paraît devoir être rapportée aux impuretés plutôt qu'au produit principal.

L'étude de l'action thérapeutique de la morphine, celles de la codéine et de la narcéine ont été refaites en ces derniers temps par différents observateurs parmi lesquels il faut citer MM. Laborde, Calvet, Barnay.

Ce dernier a consacré sa thèse inaugurale à l'examen comparatif des propriétés physiologiques des trois alcaloïdes doués de propriétés thérapeutiques. Les conclusions sont en faveur de la narcéine, dont l'innocuité est absolue, et dont l'emploi est exempt des accidents décrits sous le nom de *morphinisme* et de *codéinisme chronique.*

Mais encore une fois l'examen approfondi de ces questions nous ferait sortir du cadre de cette étude. Nous passons donc à la recherche toxicologique.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHE TOXICOLOGIQUE.

On sait que si l'empoisonnement par l'opium et ses diverses préparations est l'un des plus fréquents; celui par les alcaloïdes est déjà plus rare : au point de vue théorique ils sont inséparables.

Il est facile de trouver la raison pour laquelle l'empoisonnement par l'opium est le plus fréquent. Tout le monde, plus ou moins, connaît les propriétés de l'opium, et, en dehors des suicides, les criminels s'en servent soit pour donner la mort, soit pour endormir la victime, et la mettre hors d'état de se défendre. Il faut aussi faire entrer en ligne de compte les empoisonnements accidentels qui résultent de l'emploi thérapeutique très-fréquent des alcaloïdes de l'opium. Remarquons tout d'abord que ces accidents mortels se rapportent moins fréquemment à l'ingestion des préparations opiacées par les voies alimentaires, que par la méthode dite hypodermique; pourtant il n'est pas sans exemple que des applications directes sur la peau intacte (cataplasmes ou autres) aient amené la mort.

Quant aux alcaloïdes, en dehors du cas exceptionnel où l'on se trouve en présence d'un criminel versé à la fois dans les sciences chimiques et

physiologiques, on n'a guère affaire qu'aux substances qui se rencontrent couramment dans le commerce. C'est-à-dire aux six principaux alcaloïdes et à leurs sels les plus communs.

Ce que nous avons vu dans le chapitre précédent conduirait même à restreindre la question toxicologique à la recherche des sels de morphine et de codéine. Mais cela suppose que l'on soit en présence de produits purs, et c'est évidemment l'exception.

Qu'il ait lieu par l'opium ou par ses alcaloïdes, l'empoisonnement présente les mêmes symptômes. Il revêt diverses formes que Tardieu distingue en trois catégories : 1° *Forme foudroyante.* — La mort arrive au bout de quelques heures, sous l'influence de doses extrêmement considérables; la pupille est toujours dilatée.

2° *Forme aigüe.* — Symptômes : rougeur de la face, pupilles contractées, bourdonnement d'oreilles, vertiges, puis vient la perte de connaissance, l'insensibilité accompagnée d'une pâleur extrême, l'asphyxie se prononce de plus en plus, on constate le refroidissement rapide des extrémités, avec sueur froide et collapsus général, au milieu duquel survient la mort. Parfois la période de coma est précédée par une excitation générale pouvant simuler le tétanos. Les pupilles contractées se dilatent aux approches de la mort, qui survient au bout de douze heures à trois jours environ.

Quant à l'empoisonnement lent, ou *forme lente* c'est le morphinisme chronique des thériakis ou

mangeurs d'opium (1), nous ne faisons que la signaler en passant.

Lésions anatomiques. — Ces lésions, à vrai dire, ne sont pas très caractérisées, mais en revanche elles sont toujours les mêmes. A l'autopsie, on trouve de la congestion au cerveau, avec infiltration séreuse sous l'arachnoïde, et dans l'intérieur des ventricules, parfois quelques foyers d'apoplexie capillaire. Le sang est noir et fluide, les poumons sont le siège d'une congestion manifeste qui s'accompagne très rarement de noyaux apoplectiques; la peau, décolorée, offre par places l'aspect de la chair de poule (Tardieu).

Il est encore d'autres caractères, plus particulièrement la coloration jaune des téguments ou des muqueuses, quand l'empoisonnement a eu lieu par le laudanum de Sydenham. La putréfaction se trouve, dit-on, sensiblement retardée.

Ces indications, comme on le voit, n'ont rien de spécifique, et il faut toujours en venir, en dernière analyse, à l'examen chimique destiné à isoler et à caractériser le poison en nature. Il est bien entendu que nous ne nous préoccuperons pas de savoir si la substance toxique est le résultat d'un traitement régulier, d'une habitude invétérée, ou de l'accoutumance. On sait en effet, jusqu'à quelle dose formidable on peut s'élever dans certains cas : 600 gr. de laudanum pendant plusieurs jours (Murray); 500 gr, d'extrait d'opium en douze

(1) Ou encore celui qui provient de l'alius des injections morphinées.

heures (Littleton). La médecine des aliénés, le traitement des tétaniques, offrent aussi de ces doses vraiments colossales.

Écartons les questions d'origine, qui ne rentrent pas dans notre cadre ; il s'agit donc de procéder purement et simplement à la recherche du poison. La recherche toxicologique portera surtout sur les déjections, le contenu du tube digestif, et, s'il est possible, l'examen du sang et des glandes vasculaires sanguines. On sait, en effet, qu'il n'y a pas de localisation spéciale à cette variété d'empoisonnements, sauf peut-être le foie, (ce qui reste encore à démontrer).

Les alcaloïdes passent dans le sang, mais bientôt l'élimination se fait, notamment par les urines, qu'il faudra examiner toutes les fois qu'il sera possible. On recherchera également les boissons, potions et médicaments de toutes sortes, saisis chez la victime, ou l'inculpé.

Cette recherche toxicologique des alcaloïdes de l'opium ne peut dans l'état actuel de la science, être effectuée que pour les six principaux.

Encore est-il bon de remarquer que les impuretés mises à part, la narcéine et la narcotine sont inoffensives. Quant à la papavérine et la thébaïne elles sont relativement rares. Les autres sont uniquement des produits de laboratoire, et n'existent pas, commercialement parlant.

La morphine se présente donc toujours au premier rang. Ingérée dans l'économie elle passe rapidement dans le sang, mais n'y séjourne pas long-

temps. Normalement elle est éliminée par les urines. De là l'utilité de les examiner.

Elle ne paraît pas se détruire si ce n'est au bout d'un temps très-long, en présence des liquides ou tissus anatomiques (Orfila, Stas, Tardieu, etc.)

Les alcaloïdes, autres que la morphine, se comportent d'une façon tout à fait semblable. La narcotine, la codéine la thébaïne passent comme elle dans le sang. La papavérine du commerce renferme une substance que l'acide sulfurique concentré colore d'un bleu violet, ce qui aide beaucoup à la caractériser dans les recherches toxicologiques. Quant à la narcéine, son passage dans le milieu sanguin est lent ; c'est donc dans le tube digestif qu'il faudra l'aller chercher en tenant compte de l'élimination par la bile et aussi par l'urine.

Ces différents alcaloïdes résistent pendant plus de deux mois à la putréfaction des matières organiques, sauf l'impureté signalée à propos de la papavérine.

RECHERCHE CHIMIQUE. — Il y a plusieurs méthodes. Nous parlerons d'abord de la méthode Stas à laquelle on ne peut guère faire d'autre reproche que sa généralité même. On sait en effet qu'elle permet d'isoler et de caractériser les plus importants des alcaloïdes connus. Envisagée au point de vue où s'est placé son auteur, qu'il suffit d'ailleurs de nommer pour que tout éloge devienne superflu, cette méthode est donc irréprochable. Si l'on veut s'en servir pour la

recherche particulière dont nous avons à nous occuper, elle reste encore l'une des meilleures sinon la meilleure de celles qu'on peut avoir recours.

Nous en donnons la description, empruntée à l'ouvrage de M. le professeur Bouis en supprimant ce qui se rapporte aux alcaloïdes volatils.

Méthode de Stas. — « Elle repose : 1° sur la solubilité dans l'eau et l'alcool des sels acides formés par les alcaloïdes avec l'acide tartrique ou l'acide oxalique ; — 2° Sur la décomposition de ces sels acides en solution, par les alcalis caustiques, par le bicarbonate de potasse ou de soude, et la solubilité des alcaloïdes au sein du liquide ; — 3° Sur la faculté que possède l'éther, employé en suffisante quantité, de s'emparer des alcaloïdes mis ainsi en liberté.

« Quand on veut rechercher un alcaloïde dans le tissu d'un organe comme le foie, le cœur, les poumons etc., on le divise en petits fragments ; on mouille la masse avec de l'alcool pur et concentré, on exprime et on épuise avec de l'alcool le tissu de toutes les substances solubles.

« On agit sur le liquide obtenu comme pour un mélange de matière suspecte et d'alcool, d'après la marche suivante : on commence par additionner les matières avec le double de leur poids d'alcool pur et concentré ; on ajoute ensuite suivant la quantité et l'état de la matière suspecte, 1 et 1/2 à 2 gr. d'acide tartrique ; on introduit le mélange dans un ballon qu'on chauffe à 70°-75°. Après refroidissement, on filtre et on lave la partie insc-

luble avec de l'alcool concentré ; le liquide filtré est évaporé dans le vide ou dans un courant d'air, à une température ne dépassant pas 35 degrés ».

« Si le résidu renferme des corps gras ou des matières insolubles, on verse de nouveau le liquide sur un filtre mouillé par de l'eau distillée ; on évapore ensuite dans le vide, presque à siccité, ou sous une cloche, au-dessus de l'acide sulfurique concentré. On reprend le résidu par de l'alcool absolu et froid ; on évapore l'alcool à l'air libre à la température ordinaire, ou dans le vide ; on dissout le résidu acide dans la plus petite quantité d'eau possible, on introduit la solution dans un petit flacon éprouvette, et l'on ajoute peu à peu du bicarbonate de potasse ou de soude pur et en poudre, jusqu'à ce qu'il ne se produise plus d'effervescence. On agite alors le tout avec quatre ou cinq fois son volume d'éther, et l'on abandonne au repos. Quand l'éther est parfaitement éclairci, on en décante une petite partie dans une capsule de verre et on l'abandonne dans un *lieu bien sec* à l'évaporation spontanée ».

L'aspect du produit dira si l'alcaloïde est liquide et volatil ou solide et fixe. Dans le premier cas l'évaporation de l'éther laisse des stries liquides qui exhalent dès qu'on les chauffe légèrement une odeur plus ou moins piquante et désagréable. Nous n'avons pas à nous occuper ici de ce qui a trait aux alcaloïdes volatils. Nous passons donc au second cas celui des alcaloïdes solides et fixes.

« Si le résidu fourni par l'évaporation de l'éther

a laissé dans la capsule un alcaloïde solide, on ajoute une solution de potasse ou de soude au liquide, et l'on agite vivement avec l'éther, qui dissout l'alcaloïde devenu libre, on épuise par l'éther, et, par évaporation il reste sur les parois de la capsule un corps solide, mais, le plus souvent, une liqueur incolore, laiteuse, tenant des corps solides en suspension. L'odeur de la matière est animale, désagréable, mais nullement piquante. Elle bleuit *d'une manière permanente* le papier de tournesol.

« Il faut maintenant tâcher d'obtenir l'alcaloïde cristallisé. On verse quelques gouttes d'alcool dans la capsule qui renferme l'alcaloïde, et l'on abandonne la solution à l'évaporation spontanée. Pour isoler l'alcaloïde des matières érangères dont il peut être souillé, on verse dans la capsule quelques gouttes d'eau très faiblement acidulée par l'acide sulfurique, et on les promène de manière à mettre le liquide acide en contact avec la matière; souvent les corps gras restent adhérents à la capsule, et l'alcaloïde passé à l'état de sulfate se dissout dans l'eau acide. Ce liquide décanté est évaporé aux trois quarts dans le vide ou sous une cloche au-dessus de l'acide sulfurique. On verse ensuite dans le résidu une solution très concentrée de carbonate de potasse pur, et l'on reprend le tout par de l'alcool absolu. Celui-ci dissout l'alcaloïde et laisse le sulfate de potasse et l'excès de carbonate de potasse. La solution alcoolique fournit l'alcaloïde cristallisé. On en détermine ensuite la nature par l'examen de ses diverses propriétés ».

Cette méthode permet d'isoler les alcaloïdes dans un état de pureré suffisante pour qu'on en puisse toujours constater la nature, et parfois même étudier ler réactions colorées.

En Allemagne elle porte le nom de Stas-Otto à cause de quelques modifications de détail apportées par ce chimiste. Elles portent sur la nature de l'acide (l'acide oxalique est écarté) qui doit être ajouté jusqu'à réaction franchement acide. L'expression du liquide alcoolique est effectuée à chaud mais on filtre à froid. Sitôt qu'on a ajouté le bicarbonate, on se hâte d'agiter avec 4 volumes d'éther, (pour éviter que les alcaloïdes amorphes ne repassent à l'état cristallisé — la morphine surtout).

Les objections qu'on peut faire à la méthode de Stas portent donc sur cette particularité que la morphine se sépare de ses combinaisons salines à l'état amorphe ; elle est alors soluble dans l'éther mais elle passe très facilement à l'état cristallin, et elle est alors presque insoluble. Si la précipitation de l'alcaloïde a lieu au moyen d'une base, elle est ensuite redissoute en partie par l'excès du précipitant, auquel l'éther est presque impuissant à enlever la morphine. Enfin la solution éthérée de morphine elle-même est sujette, au bout de peu de temps, à déposer à l'état de cristaux la majeure partie de l'alcaloïde dont elle s'était chargée à l'état amorphe.

Aussi nombre d'auteurs ont-ils cherché par de légères modifications au procédé de Stas à échap-

per à ces inconvénients. C'est ainsi que Pöllnitz a conseillé l'emploi de l'éther acétique, à la place de l'éther ordinaire, pour l'extraction de la morphine; mais la solubilité de l'éther acétique dans l'eau, et l'affinité de l'eau ammoniacale pour la morphine empêchent cette méthode de dépasser comme rendement la moitié de la morphine. Dans ce cas il vaut mieux déplacer l'alcaloïde par la magnésie (Dragendorff). L'emploi de l'éther acétique a été étendu par Valser à l'extraction de plusieurs autres alcaloïdes organiques.

Enfin le procédé de Stas comporte le passage répété des alcaloïdes qui sont l'objet de la recherche, d'une solution alcaline ou acide dans l'éther et réciproquement. Ce passage est parfois imcomplet, surtout pour la morphine et la cicutine. Cependant, de l'aveu de Dragendorff lui-même, e procédé de Stas est encore le meilleur, en lui faisant subir quelques légères modifications.

Citons, comme exemple, l'une des modifications usitées en France en cas d'empoisonnement par l'opium ou la morphine.

Procédé Roussin. — La méthode de Stas a été modifiée par Tardieu et Roussin, et appropriée de la manière suivante à la recherche spéciale dont il s'agit.

« Toutes les matières solides, organes ou autres, sont divisées en très-petits morceaux, à l'aide de ciseaux ou d'un bistouri, mélangées ensuite à tous les produits liquides ou semi-liquides, tels que déjections, sang, vomissements, etc., puis

additionnées d'une solution saturée d'acide tartrique pur, jusqu'à réaction nettement acide. On étend cette bouillie animale d'une quantité d'alcool à 66 degrés, telle que toute la masse devienne bien liquide, et qu'une nouvelle addition de ce liquide ne détermine plus aucun précipité sensible.

« Après une digestion de quelques heures dans un ballon de verre maintenu à la température d'un bain-marie chauffé à + 50 degrés, on laisse refroidir complétement et l'on passe sur un morceau de toile, fort propre, préalablement lavé à l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. On exprime fortement le résidu insoluble, qu'on épuise une seconde fois par l'alcool à 95 degrés, et qu'on soumet de nouveau à l'expression. Toutes les liqueurs alcooliques, étant réunies, sont filtrées au papier Berzélius, puis soumises à une évaporation ménagée à la température du bain-marie d'eau chaude.

« Lorsqu'elles sont arrivées à la consistance d'un sirop épais, on délaye ce résidu dans cinq fois son volume d'eau distillée tiède, et l'on filtre sur un papier Berzélius, préalablement mouillé ; le résidu insoluble est épuisé par l'eau distillée tiède sur le filtre lui-même. Ces solutions aqueuses, évaporées au bain-marie en consistance d'extrait semi-liquide, sont traitées par cinq ou six fois leur leur volume d'alcool absolu, filtrées et évaporées de nouveau.

C'est dans ce nouveau résidu qu'il convient de rechercher la présence des éléments constitutifs et des

principes spéciaux de l'opium. A cet effet, on le dissout dans une petite quantité d'ammoniaque. L'addition de cette substance doit être faite avec beaucoup de ménagements ; il importe surtout de n'en pas ajouter un excès trop considérable. Le liquide, après saturation, doit seulement exhaler une très-légère odeur ammoniacale, et ramener très-longtemps au bleu un papier de tournesol rougi, maintenu quelques instants à un centimètre de la surface. Dans tous les cas, qu'il y ait ou non empoisonnement par l'opium, il se produit un faible précipité blanchâtre. Lorsqu'il n'y a aucune substance étrangère dans la liqueur soumise à cette réaction, le précipité qui se forme par l'addition de l'ammoniaque est presque exclusivement composé de phosphates calcaires et ferriques, imprégnés d'un peu de matière anim le. Dans ce cas, ce précipité, lavé à l'eau distillée, refuse complétement de se dissoudre dans l'alcool, même bouillant, et laisse à la calcination un résidu très-abondant qui se charbonne en partie et ne disparaît pas, malgré son exposition prolongée à une température rouge cerise. Si les matières organiques soumises à l'analyse, organes, vomissements, etc., renferment au contraire, de l'opium ou une préparation dérivée de cette substance, le dernier extrait alcoolique, dissous dans l'eau et additionné d'ammoniaque, en même temps qu'il laissera déposer les composés ci-dessus, normalement contenus dans l'économie humaine, fournira un précipité de morphine qui se mêlera aux autres

produits, ce dépôt de morphine ne se produit pas toujours instantanément ; il est important de laisser en repos pendant quelques heures la liqueur ammoniacale, pour permettre à la morphine de se séparer complétement du liquide. Souvent, dans ce cas, elle prend à la longue une certaine cohésion, et même la forme cristalline ; elle peut même adhérer aux parois du vase où s'opère la précipitation, et ne s'en détacher qu'avec une certaine difficulté. Quoi qu'il en soit, voici la meilleure manière de séparer cette substance des phosphates terreux et autres matières étrangères précipitées avec elle : à l'aide d'une petite barbe de plume très-courte et coupée en brosse rude, on râcle toutes les parois internes du vase à précipité, et lorsque le dépôt blanchâtre est remis en suspension, on le jette sur un très-petit filtre de papier Berzélius plié en quatre. Avec les premières portions du liquide qui s'écoule, on lave à plusieurs reprises l'intérieur du vase à précipité, ainsi que la petite barbe de plume qui a servi d'agitateur, et l'on verse sur le filtre ces produits de lavage. Lorsque tout le liquide est écoulé, on arrose le résidu insoluble, resté sur le filtre, avec un peu d'eau distillée, jusqu'à épuisement de toute matière soluble, et l'on met de côté toutes les liqueurs filtrées. Le filtre, bien égoutté, est enlevé de l'entonnoir de verre, placé sur plusieurs doubles de papier buvard, comprimé avec prudence et méthode pour exprimer tout le liquide dont il est gorgé, puis introduit dans une capsule de porce-

laine chauffée au bain-marie ou dans l'étuve à air chaud de M. Coulier jusqu'à complète dessiccation. Dans cette dernière opération, la température ne doit pas dépasser 80 degrés.

« Le filtre ainsi que son contenu est alors divisé en très-menus fragments, au moyen de petits ciseaux, et mis à digérer avec de l'alcool à 95 degrés dans un petit ballon de verre plongé dans de l'eau à la température de 50 à 60 degrés. On agite de temps en temps, pendant un quart d'heure, et l'on jette le contenu du ballon sur un filtre de papier qu'on lave avec de nouvel alcool ; les liquides alcooliques sont évaporés à une douce chaleur. si la quantité de morphine qui s'y trouve dissoute est assez considérable, il se dépose par l'évaporation du liquide de petits cristaux brillants et durs ; si la morphine est en très-petite quantité, on obtient un résidu écailleux, d'un aspect résinoïde, sans apparence sensible de cristallisation. A l'aide d'une petite spatule de platine, en enlève ce résidu, cristallin ou non, et on le soumet aux réactions capitales précédemment énumérées. » (Roussin).

—MM. Erdman et Uslar, ont proposé un procédé basé sur l'emploi de l'alcool amylique. Il ne paraît pas devoir être préféré aux méthodes précédentes.

Procédé Dragendorff. — Enfin Dragendorff est l'auteur d'une autre méthode, dont le point de départ est l'emploi de dissolvants variés que l'on agite successivement avec les solutions acides ou alcalines. Voici comment il conseille d'opérer :

Les matières finement divisées sont délayées avec de l'eau de manière à obtenir une masse très-fluide à laquelle on ajoute 1/10 de son volume d'acide sulfurique étendu de 4 parties d'eau (la réaction du mélange doit être acide). On fait digérer à 50 degrés. (On sait pourtant que la thébaïne est attaquée dans ces conditions.) On exprime et on reprend la masse par 100 cent. cub d'eau acide. On filtre et l'on évapore en consistance presque sirupeuse. On traite alors par 3 ou 4 volumes d'alcool à 95° pendant 24 heures.

On filtre, on chasse l'alcool par distillation et le résidu aqueux, amené à 50 centim. cub. en volume, est agité à deux reprises avec 20 ou 30 cent. cub. chaque fois de benzine pure. On sépare la benzine, et par addition convenable d'ammoniaque, le liquide aqueux acide est rendu alcalin. On l'épuise à nouveau à deux reprises avec 50 centim. cub. de benzine, après avoir eu soin de chauffer vers 40 à 50 degrés. L'évaporation de la benzine abandonne souvent l'alcaloïde sous forme de dépôt blanc qu'on lave à l'eau froide.

Au point de vue qui nous occupe, cette méthode par la benzine, permet d'extraire la *narcotine*, la *codéine*, la *papavérine* et la *thébaïne*, mais la benzine ne saurait enlever la morphine. On devra donc recourir dans ce cas à l'alcool amylique, en opérant à chaud entre 50 et 70 degrés. Il faut prendre soin de ne mettre en liberté la morphine que lorsque le mélange de l'alcool amylique et du liquide est bien intime, ce qui permet de dissoudre

la morphine à l'état naissant sans lui laisser le temps de passer à l'état cristallisé. On répète le traitement plusieurs fois car la morphine est peu soluble. L'alcool amylique l'abandonne à l'état amorphe.

Si la recherche porte sur un liquide de l'économie comme la bile ou l'urine, il faudra épuiser les liqueurs acides par l'alcool amylique afin d'éliminer complétement l'urée et les acides biliaires qui pourraient ultérieurement induire en erreur.

Si l'on a affaire à un mélange des alcaloïdes de l'opium (nous avons vu déjà que la benzine séparait la narcotine, la codéine, la papavérine, la thébaïne), la *narcéine* est dissoute (quoique difficilement) par l'alcool amylique avec la morphine. Quand on aura sujet de rechercher la narcéine il faudra, après la benzine, traiter la substance en solution acide, par le chloroforme qui entraîne la papavérine et une partie de la narcéine.

On termine ensuite en liqueur ammoniacale par l'alcool amylique, employé à plusieurs reprises, qui se charge de la morphine et de la narcéine.

Un procédé spécial aux alcaloïdes de l'opium et proposé par Dragendorf est celui-ci :

Le résidu de l'évaporation du traitement de la benzine donne la *narcotine* la *codéine* et la *thébaïne*. On sépare la codéine par digestion en présence de l'alcool amylique froid; la thébaïne seule se dissout dans l'acide acétique très étendu (une goutte par centim. cube); et la narcotine reste

comme résidu. Le chloroforme enlèverait ensuite la papavérine et une partie de la narcéine à la solution acidulée par l'acide sulfurique, et l'alcool amylique intervient toujours en dernier lieu, pour enlever la morphine avec ce qui reste de narcéine. La séparation de la morphine et de la narcéine s'effectue au moyen de l'eau bouillante qui dissout cette dernière.

Séparation d'avec les alcaloïdes voisins par leurs caractères chimiques. — On vient de voir la séparation d'ensemble pour les six principaux alcaloïdes ; il nous reste à insister sur quelques points complémentaires.

Il est facile en effet, quand il n'y a que des alcalis tirés de l'opium, de les séparer comme il vient d'être dit. Mais nous devons maintenant nous placer au point de vue d'un mélange plus complexe. A côté des alcaloïdes de l'opium peuvent se rencontrer les alcalis du quinquina, ceux des solanées, des strychnées etc. On emploie alors la méthode des dissolvants qui fournit en même temps de précieux caractères (Dragendorff).

C'est ainsi qu'à une solution acidulée le pétrole enlève la *pipérine* ; la benzine, la *caféine* ; l'alcool amylique, la *théobromine*.

En neutralisant par l'ammoniaque et recommençant le même traitement, le pétrole sépare la *strychnine*, la *brucine*, la *quinine*, l'*émétine* et la *vératrine* ; la benzine, la *quinidine*, la *cinchonine*, l'*atropine*, l'*hyoscyamine*, l'*aconitine* et la *physostigmine*. La morphine sera enlevée ultérieurement par l'alcool amylique.

La séparation de la codéine est plus difficile, on y arrive approximativement en ajoutant un excès d'ammoniaque et agitant de suite avec la benzine, qui dissout la codéine. La narcotine se sépare au moyen des bicarbonates. La thébaïne est précipitée par ce réactif, même à froid. La papavérine est précipitée dans des conditions analogues. On a rarement à faire cette recherche.

Quant à la narcéine, on aura surtout des difficultés à la séparer de la *curarine* et de la *berbérine* qui peuvent être isolées en même temps qu'elle. On peut alors se servir de l'acide sulfurique pur pour caractériser la curarine (coloration rouge, passant au violet). Et la couleur jaune de berbérine suffit à éveiller l'attention.

Il est bien évident que l'expert cherchera de toutes manières à se mettre en garde contre les surprises d'où qu'elles viennent.

On sait par exemple que Favre et Hasselden ont vu que les clous de girofles et le piment renferment un principe qui se comporte comme la morphine avec l'acide azotique et l'acide sulfurique. Dragendorff attribue ces propriétés à la *caryophilline* et il se sert de la benzine pour la séparer de la morphine. En effet *en solution acide* la morphine n'est pas enlevée tandis que la caryophiline se dissout. Il a lieu de se tenir également en garde quand il s'agit d'empoisonnement par la conicine qui offre aussi certains caractères colorés communs avec les substances dont il s'agit, les-

quelles se rencontrent assez fréquemment dans les aliments.

Enfin il est des circonstances où la morphine extraite des organes est mélangée d'impuretés dont on ne parvient pas à se débarrasser. Certaines des réactions caractéristiques peuvent alors être masquées, comme celle de l'acide azotique, ou encore la réduction des persels de fer. Dans ces cas particuliers M. Selmi propose l'emploi de l'acide iodhydrique chargé d'iode. Les cristaux qui se forment quand il y a de la morphine, sont tellement nets et caractéristiques que d'après lui, il est presque impossible de s'y tromper.

Le même auteur indique aussi l'usage de l'acide acétique agité avec du minium ; par évaporation en présence de la morphine il y aurait coloration spéciale.

M. Pellagri conseille d'évaporer la matière suspecte à une douce chaleur, de dissoudre dans l'acide chlorhydrique conservé et finalement d'évaporer vers 120° après une légère addition d'acide sulfurique. S'il y a de la morphine, les bords de la capsule commencent d'abord à se colorer en rouge, et, après le départ de l'acide chlorhydrique, la masse rougit à son tour.

L'action ultérieure de l'acide chlorhydrique, du carbonate de soude, de l'acide iodhydrique, etc. fournit des colorations spéciales : ces apparences seraient dues à l'apomorphine.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

I. ANNALES DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE.

Première série, (1789 *à* 1816).

DUBUC. — Sur la composition de l'opium, T. XXXVIII, p. 181.
ACCARIE. — Nature de l'opium, T. LXIV, p. 237,
SÉGUIN — Mémoire sur l'opium, T. XLII, p. 225

Deuxième série, (Tomes I à XXX, de 1816-1825.)

LASSAIGNE. — Mémoire pour reconnaître l'acétate de morphine chez les animaux empoisonnés par cette substance, T. XXVII, p. 200.
ORFILA. — Action de la morphine sur l'économie animale, T. V, p. 288.
ROBIQUET. — Observation sur un mémoire relatif à l'opium, T. V, p. 275.
SERTUERNER. — Analyse de l'opium, de la morphine et de l'acide méconique, T. V, p. 21.
VAUQUELIN. — Examen de l'opium indigène, T. IX, p. 282.

(Tomes XXXI à LX, de 1826 à 1836)

COUERBE. — Matière nouvelle (méconine) retirée de l'opium, et substances quaternaires, T. L, p. 337 et T. LII, p. 352.
DUBLANC Jne. — Observation pour servir à l'histoire chmique de l'opium, T. XXXXIV, p. 5.
LASSAIGNE. — Lettre à Pelletier sur la préparation de la morphine par le courant galvanique, T. LV, p. 223.
LIEBIG. — Sur la composition de la narcotine, T LI, p. 441.
PELLETIER CAVENTOU. — Nouvelles recherches sur l opium, T. LI, p. 240
ROBIQUET. — Observation sur le mémoire de Robinet relatif à l'opium T. XXX, p. 167. — Observations sur les principaux produits de l'opium, T. LI, p. 225.
PIRIA. — Nouvelles recherches sur les alcalis organiques, T. LXVIII, p. 113.

Troisième série, (Tomes I à XXX, de 1840 à 1850.)

AUBERGIER. — Faits pour servir à l'histoire de l'opium, T. IX, p. 250.
BRACONNOT. — Sur l'opium, T. IX, p. 250.

GERHARDT. — Recherches sur les alcalis organiques, T. VII p. 251.
GERHARDT et LAURENT. — Sur les dérivés de la morphine et de la narcotine, T. XXIV, p. 112.
WŒHLER. — Recherches sur la narcotine et ses dérivés, T. XII, p. 230.

(Tomes XXX à LXIX, 1851 à 1863.)

ANDERSON. — Sur la constitution et les produits de décompositio de la codéine, T. XXXIV, p. 493. — Sur quelques produits cristallins de l'opium, T. XXXIV, p. 237 et T. XLVI.
DECHARME. — Des formes hémédriques de la morphine et de quelques nouveaux sels de cet alcaloïde, T. LXVIII, p. 160.
MATTHIESSEN et FOSTER. — Recherches sur la composition de la narcotine et sur ses produits de décomposition, T. LXII, p. 238.
HINTERBERGER. -- Recherches sur l'opianine et ses sels doubles avec le chlorure de mercure, T. XXXVII, p. 50.

II. JOURNAL DE PHAMARCIE ET DE CHIMIE.

Première série, depuis 1809 jusqu'en 1830.

DUBLANC (jeune). — Extrait d'opium sans narcotine, X, 103. — Sur un réactif propre à reconnaître les sels de morphine, X, 296.
DUPUY. — L'extrait d'opium contient du sulfate de morphine, XIII,

FAURÉ. — Préparation de la morphine, XV, 368.
GEIGER. — Sur la préparation de l'acétate de morphine, XII, 220.
GIRARDIN. — Procédé pour extraire la morphine de l'opium, XIV, 246.
GUILLERMOND. — Obtention de la morphine par l'alcool, XIV, 436.
HARE. — Laudanum sans narcotine, XIV, 64. — Découverte de petites quantités d'opium en solution p. 65.
PLISSON. — Extraction de la morphine sans alcool, XIV, 241.
HOTTOT. — Observation sur l'extraction de la morphine, X, 475.
LASSAIGNE. — Sur la possibilité de reconnaître l'acétate de morphine dans les animaux empoisonnés, X, 206.
RICORD et DUPRAT. — Découverte de la morphine dans le pavot indigène IX, 392.
RIFFARD. — Recherche de la morphine dans le coquelicot, XII, 547.
ROBIQUET. — Sur un nouvel extrait d'opium sans narcotine, VII, 231. — Procédé pour l'extraction de la morphine, XII, 580.
SERTUERNER. — Découverte de la morphine, III, 280. — Observations de Robiquet, VI, 436.

SERULLAS. — Réactif pour reconnaître la morphine, XVI, 206.

SŒMMERING. Action de l'acide méconique et de la morphine sur les animaux, XIV, 450.

STAPLES EWARD. — Procédé pour la préparation de la morphine, XIV, 467.

STRATINGH. — Rapport de Ladibert sur la morphine et sur les autres préparations de l'opium.

THOMPSON. — Extraction de la morphine. — Poids atomique de la la morphine, de la pirotoxine, strychnine, et de la brucine, VIII, 57.

TILLAY. — Procédé pour extraire la morphine des capsules sèches du pavot indigène.

VINCKLER. — Procédé pour extraire la morphine, XII, 219.

VOGEL. — Sur la morphine et l'acide méconique, V et VII, 441 et 179.

Deuxième série (de 1830 à 1842)

CAILLOT. — Action de l'extrait d'opium sur le sublimé, XIX, 221.

COUERBE. — Mémoire sur l'opium et la méconine, XVIII, 150 et 666.

DUMAS. — Analyse de la morphine, XX, 21, sur un mémoire intitulé : *Action de l'iode sur les bases organiques*, XXII, 648.

GALVANI. — Préparation de la morphine, XVIII, 197.

GRÉGORY. — Lettre à Robiquet sur le muriate de morphine, XX,

HENRY. — Sur la morphine, XVIII, 197.

MOHR. — Préparation de la morphine, XXV et XXVI.

MANTERI. — Extraction de la morphine des pavots, XIX, 47.

PELLETIER. — Mémoire sur l'opium, XVIII, 597. — Nouvelles recherches sur l'opium, XXI, 555.

RIFFLAR. — Recherche de la morphine dans le coquelicot, XVI, 547.

ROBIQUET. — Produits principaux de l'opium, XIX, 57 — Sur le procédé de Grégory, 156. — Sur la morphine, XX, 85. — Sur l'acide méconique, 79.

Troisième série (1842 à 1864)

VŒHLER. — Sur la narcotine et les produits de sa décomposition, T. VI, 99

HEUSLER. — Procédé pour reconnaître de petites quantités d'opium. XIV, 187.

GERHARDT. — Sur la morphine, la narcotine et la leucine, XIV, 302,

MERCK. — Sur la papavérine, XV, 167, et XVII, 393.

CALLOUD. — Sur la thébaïne, XX, 376.

CHEVALLIER. — De la nécessité de n'employer des opiums que d une valeur certaine, XVII, 23.

Wry (De). — Sur l'analyse de l'opium, XVII.
Anderson. — Sur quelques principes cristallins de l'opium, XXIV, 231.
Bouchardat et Boudet. — Pouvoir rotatoire de la quinidine, de la codéine de la narcéine, de la papavérine, de la picrotoxine, XXIII, 288.
Roberston. — Sur la porphyroxine ou opine découverte par Merck, XXII, 190.
Lepage. — Sur la prétendue solubilité de la morphine dane le chloroforme, XXV, 258.
Lepage. — Codéine falsifiée avec du sucre candi, XXXI, 19.
Robiquet (E). — Préparation de la codéine, XXXI, 10.
Sonnenschein. — Nouveau réactif pour les alcaloïdes, XXXIII, 158.
Bouchardat. — Empoisonnements par la morphine, XL, 464.
Lefort. — Etude sur la morphine, XIV, 97.
Witstein. — Sur la métamorphine, nouvel alcaloïde de l'opium, XL, 152
Béhier. — Contributions à l'histoire chimique de la narcéine, XLVI, 301.
Bernard (Cl.). — Recherches expérimentales sur les alcalis de l'opium, XLVI, 241.
Guibourt. — Opium et dosage de la morphine, XLI, 177 et 93.
Horsley. — Sur une réaction particulière de la morphine, XLIV, 456.
Tschepke. — Empoisonnements par l'acétate de morphine et le nitrate de strychnine, XLII, 260.
Vincent. — Recherches de la morphine et de l'opium, XLIV, 294.

Quatrième série.

Eslenburg. — Sur la narcéine, IV, 63.
Guillermond. — Essai sur l'opium, VI, 102.
Husemann. — Nouvelles réactions de la morphine et de la narcotine, IV, 288.
Rodgers. — Séparation de la strychnine et de la morphine, IV, 288.
Bourdon. — Instabilité des solutions d'alcaloïdes, VIII, 208.
Marmé. — Iodure double de cadmium et potassium, VIII, 209.
Hofmann et Schoff. — Réactions de la morphine et de la papavérine, X, 396.
Matthiessen. — Recherches sur l'opium, X, 150. — **1869.**
— — Sur l'apomorphine, XI, 269.
— — Narcotine et dérivés, XI, 347.

Hesse. — Alcalis de l'opium, XII, 380. — **1870.**
— — — XVI, 151.
Stein. — Action de l'iode sur la narcéine, XI, 246.
— — Sur la narcéine, XV, 59.
Matthiessen et Burnside. — Action du chlorure de zinc sur la codéine, XV, 386.
Matthiessen. — Action de l'acide chlorhydrique sur la morphine, XV, 282.
Rabuteau. — Propriétés des divers principes de l'opium, XVI, 137.
Gubler. — Expériences récentes sur les anciens et les nouveaux alcaloïdes de l'opium, XVII, 312 et 391. — **1873.**
Mayer. — Essai des alcaloïdes, XVIII, 148.
Mayer et Wright. — Polymères de la morphine et leurs dérivés, XVIII, 159.
Schneider. — Action du sucre et de l'acide sulfurique sur les alcaloïdes, XVII, 93.
Attfield. — Présence de la morphine dans les pétales de coquelicot, XIX, 295.
David. — Action physiologique de l'apomorphine, XX, 450
Gibbs. — Sels nouveaux d'alcaloïdes, XIX, 331.
Hermann, Kalbrunner, Siebold. — Réactifs de la morphine, XIX, 246.
Wright. — Chlorhydrate de narcéine, XX, 296.
Vogel. — Réactions de la narcéine, t. XXI. — **1875.**
Oberlin. — Note sur l'apomorphine, p. 89. — **1875.**
Husemann. — Réaction de l'acide sulfurique pour la morphine, p. 517
A. Wright et Beckett. — Action des acides organiques et de leurs anhydrides sur les alcaloïdes naturels, p. 158. — **1876.**
A. Wright et Beckett. — Oxynarcotine — p. 184.
— — — Narcéine et sulfates de narcéine, p. 389.
O. Hesse. — Identité de l'opianine et de la narcotine, p. 400.
Falck. — Effets de la laudanine, p. 364.
Schmidt. — Action de l'hydrogène sulfuré sur les alcaloïdes, p. 351.
Selmi. — Sur un nouveau réactif de la morphine, p. 487.
Latour. — Sur le bromhydrate de morphine. — Juin **1877.**
Schmidt. — Iodhydrate et Bromhydrate de morphine. — **1878.**
Patrouillard (de Gisors). — Note sur l'apomorphine, p. 44. — **1878.**
T. et H. Smith. — Sur la Méconoïosine, p. 345.

III. Sources diverses.

Matthiessen. — *Chemical news.* XIX, p. 289.
Kopp. — *Ann. der Ch. und Pharm.*, LXVI, p. 127.
Miller. — *Ann. der Ch. und Pharm.*, LXXVII, p. 380.
Kopp et Pasteur, — *Ann. de Ch. et de Phys*, XXXVIII, p. 456.
Schutzenberger. — *Bull. Soc. Chim.* 1865, IV p. 176.
Marchand. — *Iahresb. v. Berzelius*, XXV, p. 508.
Merck. — *Ann. der Ch. und Pharm.*, LXVI, p. 125 et LXXIII, p. 50.
Matthiessen et Wright. — *Bull. Soc. Ch.* XIV, p. 72.
— — *Bull. Soc. Ch.*, X, p. 52.
— — *Bull. Soc. Ch.* XII, p. 470.
Blyth. — *Annalen der Ch. und Pharm.* L, p. 29.
Anderson, — *Ann. de Ch. et de Phys.* XXXIX, p. 237.
— *id.* XLVI, p. 101.
— *Ann. der Ch. u. Pharm.* LXXVI, p. 341.
Dolfus. *id.* LXV, p. 217.
Host. — *Ann. de Ch. et de Phys.* XXXIX, p. 487.
How — *Ann. der Ch. und Pharm.* XCII, p. 336.
W. Stein — *Journ. für Pharm.* CVI, p. 310.
Sœrgensen, — *Deutch. Chem. Gesellsch.*, 1879, p. 460.
O. Hesse. — Sur les bases de l'opium.
— *Bull. Soc. Chim*, XIV, p. 73 — 1870.
— *Annalen. der Ch. und Pharm.*
— *id* LIII, p. 47.
— *Annalen der Ch. und Ph. — Suppl.* VIII, p. 261.
A. Wright. — *Chemical news* XXIV, p. 255 — 1871.
— *id* XXV, p. 162 193.
Wright et Beckett. — *Deutsch Ch. Gesell.*, VIII, p. 119 et p. 550.
— *Chemical news* XXXIII, p. 38.
Wright et Mayer. — *Deutsch. Chem. Gesell.*, V, p. 1109 — 1872.
— *Chemical news* XXVII, p. 317.
G. Nadler. — *Schweitzerische Wochenschrift für Pharm.* XI, n° 12, 1873.
Quehl et Kœchler. — *Newes Jahrbuch fur Pharm.* XXXIX p. 26.
Huppert. — *Deutshes Chem. Ges.* IV, p. 879.
Mayer. — *Bull. Soc. Chim.* 1871, p. 290.
Armstrong. — id 1871, XV, p. 288.
Cl. Bernard. — *Substances toxiques et médicamenteuses.* Paris, 1857.

RABUTEAU. — *Comptes-rendus de l'Institut*, LXXIX, p. 1109.
BOUCHUT. — id . id p. 128
LABORDE. — *Bulletin gén. de thérap.* 1873, LXXXV, p. 337.
CALVET. — *Morphinisme aigu et chronique.* — Thèse inaug. Paris, 1876.
BARNAY. — *Action comparée de la Morphine, Codéine, Narcéine.* — Paris, 1877.
DRAGENDORFF. — *Pharm. Zeitschr. f. Russland* 5me et 6me année.
— *id* Année V.
— *Manuel de Toxicologie.* — Trad. par Ritter, 1874.
SCHNEIDER. — *Journal of Pharmacie*, Oct. 1873.
PELLACRI. — *Gazetta chimica italiana*, 1877.
— *Journal de Pharm. et Chimie*, p. 348, 1877.
T. et H. SMITH. — *Pharmaceutical Journal.* 3 Juin 1878.
— id 3 Août 1878.
HUSSEMAN.— *Ann. der Ch. u. Pharm* XXVII, p. 305
FRÖHDE. — *Arch. f. Pharm.* CLXXXI.
EDMANN et USLAR. — *Ann. der Ch. u. Ph.* XX, p. 121.
L. SIEBOLD. — *Ann. Journ. of Pharm.* 1873, p. 544.
SONNENSCHEIN. — *Ann. der Ch. und Ph.*, CIV.
SCHEIBLER. — *Arch. f. Pharm.*, LIX.
SCHULTZE. — *Ann. der Chem.* CXIX, p. 177.



Paris.— Impr. F. PICHON, 51, rue des Feuillantines, et 14, rue Cujas.